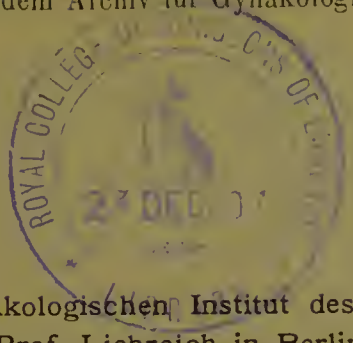
20

Sonder-Abdruck

aus dem

Archiv für Gynäkologie.

(Sonderabdruck aus dem Archiv für Gynäkologie, Band 78, Heft 3.)



(Aus dem pharmakologischen Institut des Herrn Geheimrath Prof. Liebreich in Berlin.)

Weitere Studien zur Pharmakologie des Uterus und deren klinische Würdigung.

Von

Dr. **E. M. Kurdinowski.**

(Hierzu Tafel IX—XV.)

Einleitung.

Dass das Kapitel über die Gebärmuttermittel das vernachlässigste in der Pharmakologie darstellt, ist nicht schwer zu erkennen; man braucht nur ein beliebiges Lehrbuch zur Hand zu nehmen, um sich davon zu überzeugen. Bedeutend schwieriger ist es, eine solche Thatsache zu erklären.

Warum entwickelt sich in der That dieser oder jener Zweig der Wissenschaft so ungleichmässig, dass man neben der eingehenden Erforschung eines seiner Theile oft einem völlig gleichgültigen Verhalten einem anderen gegenüber begegnet? Warum haben die Gebärmuttermittel niemals die Aufmerksamkeit der Forscher so auf sich gelenkt, wie andere Mittel? Ist dies ein einfacher Zufall? Aber wenn dem so wäre, warum wird dieser Zufall fast ausnahmslos in allen Laboratorien beobachtet? Dies lässt sich doch wohl schwerlich dadurch erklären, dass man dem einen Organ eine wichtigere Rolle zuschreibt als dem anderen, da doch im Organismus alle Theile gleich wichtig sind.

Und wenn man sich sogar auf einen solchen Standpunkt stellen wollte, so müsste man doch den Uterus unbedingt als ein Organ anerkennen, das im biologischen Sinne eine genügend wichtige Rolle spielt, um ein Recht auf eine aufmerksame Erforschung beanspruchen zu können.

Besonders für den Pharmakologen müsste der Uterus, wie mir scheint, ein besonderes Interesse darstellen. Erfüllt er doch in der That, im Gegensatz zu vielen anderen Organen, seine specielle Function nicht während der ganzen Lebenszeit, sondern nur von einem bestimmten Moment an, und dann auch wieder nicht ununterbrochen, sondern nur periodisch. Dabei verändert das Organ in diesen Perioden, schon rein anatomisch, seine ganze Physiognomie derartig, dass sich für den Pharmakologen ganz von selbst die Frage ergiebt, ob in Abhängigkeit hiervon nicht auch die Reizbarkeit des Uterus den pharmakologischen Agentien gegenüber schwankt, d. h. wird nicht unter dem Einfluss eines und desselben Mittels eine verschiedene Reaction beobachtet von Seiten eines jungfräulichen Uterus oder eines solchen, der schon ein geschlechtliches Leben führt, eines schwangeren oder nicht schwangeren, eines solchen, der geboren hat u. s. w.? (Die in der Literatur vorhandenen Hinweise sind so streitig und dürftig, dass sie nicht als Anleitung dienen können.)

Auch das Studium des Uterus als glattmuskeliges Organ im Allgemeinen muss für den Pharmakologen interessant sein, da die Pharmakologie der glatten Muskulatur verhältnissmässig wenig studirt worden ist.

Es ist nicht nothwendig, über die ungeheure, rein praktische Wichtigkeit zu sprechen, welche die sorgfältige Ausarbeitung der Pharmakologie der Gebärmuttermittel für den Gynäkologen darstellen würde, sowie über die hieraus folgende Vervollständigung jenes äusserst dürftigen, pharmakotherapeutischen Vorraths, der ihm bis jetzt zur Verfügung steht.

Wenn wir uns jenem Material zuwenden, über das die Pharmakologie bezüglich der Gebärmuttermittel thatsächlich verfügt, so fällt sofort seine Einseitigkeit, Unvollkommenheit und Rückständigkeit ins Auge. Es ist fast durchgängig mit Angaben über Secale angefüllt; dieses Mittel hat immer die ausschliessliche Aufmerksamkeit der Forscher in Anspruch genommen, was natürlich mit seiner grossen Verbreitung in der Praxis in Zusammenhang steht.

Nichtsdestoweniger ist jedoch die Wirkung des Secale, dieses traditionellen Gebärmuttermittels, bis jetzt noch sehr wenig bekannt.

Die Angaben über diese Frage sind durchweg widerspruchsvoll und streitig, was sich zum Theil aus der äusserst unbeständigen

Zusammensetzung des Secale[1]) und noch mehr aus den bedeutenden Unterschieden in der experimentellen Methodik, deren sich die einzelnen Autoren bedient haben, erklären lässt.

So stehen die Dinge mit dem wichtigsten, für den Uterus als specifisch angesehenen Mittel. Was nun die übrigen betrifft, so wissen wir über sie noch weniger des Positiven. Unter ihnen ist Hydrastis canad. verhältnissmässig am besten studirt worden. Obgleich nun die Wirkung solcher Mittel, wie z. B. Chinin, Sabina und anderer, in den Lehrbüchern der Pharmakologie erwähnt wird, so erscheinen als Grund hierfür weniger die experimentellen Thatsachen, als vielmehr rein empirische Beobachtungen, die aus der Praxis, zuweilen sogar aus einer solchen Quelle, wie die Volksmedicin, entnommen sind.

Fügt man hierzu noch viele Mängel der früheren Methodik der experimentellen Forschungen am Uterus hinzu, von denen der wichtigste darin bestand, dass die Forscher (fast ohne Ausnahme) genöthigt waren, sich immer mit einer subjectiven, einfachen Beobachtung der Uteruscontractionen zu begnügen, so wird es klar, wie unvollkommen das alte pharmakologische Material bezüglich der Gebärmuttermittel ist, und wie wenig es bis jetzt zur Lösung der praktischen Aufgaben des Klinikers dienen konnte.

Ueberdies wird auf diesem Gebiete schon seit langer Zeit ein erstaunlicher Stillstand beobachtet; während andere Abtheilungen der Pharmakologie beständig durch neue Arbeiten bereichert werden, stellt das den Gebärmuttermitteln gewidmete Kapitel immer noch, wie früher, den Abdruck veralteter Ergebnisse dar.

Was die klinischen Beobachtungen bezüglich des Einflusses verschiedener Mittel auf den Uterus angeht, so bedürfen dieselben, obwohl sie sich in bedeutend grösserer Menge anhäufen als die entsprechenden experimentellen Thatsachen, dafür einer noch strengeren Kritik als die letztgenannten.

Wegen der grossen, rein praktischen Wichtigkeit dieser Frage halte ich es für nöthig, mich hierüber genauer auszusprechen.

Vor Allem muss man zugeben, dass der klinische Weg, allgemein gesprochen, mehr für die Prüfung der schon durch Experi-

1) Die Bestrebungen, aus dem Secale dessen wirkende Substanzen in chemisch reiner Form abzusondern (Versuche, welche das Verdienst Kobert's, Jacoby's u. A. bilden), haben bekanntlich bis jetzt noch nicht zu vollkommen abgeschlossenen Resultaten geführt, da man die erhaltenen Präparate nicht als vollständig rein und beständig ansehen kann.

mente studirten Mittel geeignet ist, als für die Erforschung neuer, vom Experiment noch wenig oder garnicht berührter Mittel.

Unseren Kenntnissen über die Wirkung dieses oder jenes in die Praxis eingedrungenen Mittels wurden anfangs die genauen experimentellen Facta zu Grunde gelegt, welche ihrerseits den Anstoss zur klinischen Prüfung gaben, die sehr oft nur die Ergebnisse der Versuche bestätigte.

Ein solcher Weg ist allerdings der natürlichste und vollkommen rationell, da der Arzt am Krankenbett sich nicht so leicht und frei jene unumgänglichen Bedingungen schaffen kann, wie sie sich beim Experiment so leicht herbeiführen lassen. Der Kliniker kann nicht „experimentiren" im vollen Sinne dieses Wortes, sondern nur beobachten. Die Beobachtung aber an und für sich ist bei weitem nicht immer genügend.

Sogar die sorgfältigste klinische Beobachtung steht in diesen Fällen, im Sinne der Ueberzeugungskraft und Genauigkeit, einem gut angestellten Experiment nach, und das ist verständlich. Der beobachtende Kliniker ist bis zu einem gewissen Grade von dem Kranken abhängig, oft muss er sich von dessen zuweilen sehr unklaren Empfindungen leiten lassen und ausserdem noch mit den Eigenthümlichkeiten der Psychik des Kranken rechnen, mit den möglichen Einflüssen der Hypnose (Suggestion), Autosuggestion u. s. w.

Alle solche Nebeneinflüsse bedingen natürlich Subjectivität und beeinflussen die Genauigkeit der Beobachtung sogar in jenen Fällen, wo der Arzt ein mehr objectives Kriterium zur Verfügung hat, z. B. in Form von Einrichtungen, die die beobachteten Erscheinungen genau registriren.

Bei dem Versuche am Thier lassen sich alle diese complicirenden Momente leicht vermeiden: hier ist das Object der Beobachtung und die ganze Einrichtung einfacher: alle wünschenswerthen Bedingungen können in den verschiedenartigsten Combinationen herbeigeführt und variirt werden. Dies alles sichert den experimentellen Ergebnissen eine bedeutend grössere Beweiskraft.

Was nun die klinischen Beobachtungen bezüglich der Gebärmuttermittel im Besonderen angeht, so sind dieselben, abgesehen von all dem eben Gesagten, noch durch besondere Mängel charakterisirt, die ihre Erklärung durch die physiologischen Eigenthümlichkeiten des Uterus, wie übrigens auch jedes anderen glattmuskeligen Organs, finden.

Die Sache ist die, dass bei der klinischen Prüfung dieses

oder jenes Gebärmuttermittels in den meisten Fällen natürlich die Uteruscontractionen als Beobachtungsobjeet erscheinen; hierbei werden die normalen Contractionen gewissermaassen als eine bestimmte, bekannte Grösse angenommen, welcher man dann die Abweichungen von der Norm, die man nach der Anwendung des zu untersuchenden Mittels beobachtet, vergleichend gegenüberstellt.

In diesem letztgenannten Umstande liegt die wichtigste Quelle der ungleichen Ergebnisse. Die Uteruscontractionen sind doch durchaus nicht das, was z. B. die Herzcontractionen sind. Schon unter ganz normalen, physiologischen Bedingungen weisen sie ganz scharfe Schwankungen auf, die von individuellen Bedingungen abhängig sind, von der Periode des Geschlechtslebens, von durchaus wahrscheinlichen, wenngleich noch wenig studirten, centralen Impulsen und endlich von Reflexeinflüssen, die hier zweifellos eine Rolle spielen. Diese letzteren führen bei den Experimenten oft sogar auf einen falschen Weg (hierüber wird weiter unten genauer gesprochen werden); bei der klinischen Beobachtung aber, wo es schwer ist, dieselben in jedem einzelnen Fall wahrzunehmen und noch schwerer, sie vollkommen zu beseitigen oder sie nur gebührendermaassen abzuschätzen, erscheinen sie ohne Zweifel als ein ernstliches Hinderniss und können den Beobachter sehr leicht zu fehlerhaften Schlüssen führen.

Darum muss man beim klinischen Studium der Gebärmuttermittel mit der Verallgemeinerung einzelner Beobachtungen äusserst, bis zur Pedanterie, vorsichtig sein. Wenn der Arzt dieses oder jenes Medicament studirt, so hat er es mit einer ganzen Reihe von zufälligen Nebeneinflüssen zu thun, die, indem sie sich in verschiedenen Combinationen vereinigen, gleichsam ein ganzes Netz von Hindernissen bilden, aus dem es sogar für den vollkommen unparteiischen Beobachter schwer ist, sich auf den richtigen Weg zurückzufinden.

Der erfahrenste Kliniker kann bei Anwendung dieses oder jenes Gebärmuttermittels niemals mit Bestimmtheit sagen, dass die im Charakter der Contractionen eintretende Veränderung thatsächlich mit dem angewendeten Agens in ursächlichem Zusammenhange steht und nicht das Resultat irgend welcher, ganz nebensächlicher Facta ist.

Der reine Empirismus, der Vernunftschluss nach der Formel post hoc — propter hoc erscheint hier oft als vollkommen unver-

meidlich. Hieraus wird klar, dass die zahlreichen klinischen Beobachtungen, die unter solchen ungünstigen und im Allgemeinen schwer zu beseitigenden Bedingungen ausgeführt wurden, leider nur eine sehr eingeschränkte Bedeutung haben.

Die Behauptung erweist sich als noch gerechtfertigter, wenn man die Hülfsmittel in Betracht zieht, deren man sich in der Klinik beim Studium der Uteruscontractionen gewöhnlich bedient.

Nur äusserst seltene Ausnahmefälle abgerechnet (über diese s. weiter unten), muss sich der Arzt hier zum Theil mit den Empfindungen der betreffenden Frau begnügen, in der Hauptsache aber mit der eigenen, unmittelbaren, einfachen Beobachtung.

Was die ersteren betrifft, so darf man, noch ganz abgesehen von all ihrer Subjectivität und Unklarheit, nicht vergessen, dass nicht jede Uteruscontraction zum Bewusstsein gelangt und als solche empfunden wird: letzteres bezieht sich natürlich nur auf jene starken Contractionen, die am Ende der Schwangerschaft, während der Geburt und zuweilen nach derselben auftreten.

Aber der Uterus führt doch, abgesehen von diesen Contractionen, auch ausserhalb der Schwangerschaft (wovon ich mich mit Bestimmtheit auf experimentellem Wege überzeugt habe) ziemlich regelmässige und häufige Bewegungen peristaltischen Charakters aus, welche ganz selbstständig, automatisch entstehen. Diese verhältnissmässig schwachen Bewegungen können ebenso wenig empfunden werden, wie z. B. die normale Peristaltik des Darms oder Ureters.

Wenn das zu untersuchende Mittel diese normale Peristaltik des Uterus verstärkt, jedoch diese Verstärkung nicht zu sehr bedeutenden Ausdehnungen gelangen lässt, wenn die Wirkung sich nur auf die Erhöhung des normalen Tonus des Uterus beschränkt, so braucht die beobachtete Frau dies gar nicht zu bemerken; inzwischen kann sich der Einfluss einer langen Reihe solcher schwachen Contractionen unmerklich summiren und im Resultat, wenn auch nicht sofort, diesen oder jenen klaren Effect ergeben. Es ist klar, dass, wenn man sich im gegebenen Falle nur auf die Abwesenheit der Empfindungen der Frau verlässt und kein sofortiges, handgreifliches Resultat sieht, man sehr leicht in Irrthum gerathen kann; und dies bezieht sich besonders auf solche Mittel, die den Uterus nur tonisiren.

Andererseits ist es sehr wohl bekannt, dass oft verschiedene

in den benachbarten Organen des Uterus und in den Nervengeflechten entstehende Empfindungen sich in einer bedeutenden Ausdehnung irradiiren und fälschlicherweise dem Uterus zugeschrieben werden. Hieraus ist ersichtlich, wie wenig man im Allgemeinen in solchen Fällen allen subjectiven Angaben trauen kann.

Was nun aber jene „mehr objectiven" Handgriffe betrifft, mit deren Hülfe der Arzt den Charakter der Uteruscontractionen beurtheilt, z. B. während der Geburt, so braucht man sich wohl bei ihrer Primitivität nicht lange aufzuhalten. Legt man die Hand auf den Leib der Kreissenden (wobei man die hier wirkenden reflectorischen Einflüsse nicht ausser Acht lassen darf) und setzt dies stundenlang fort, so kann man noch über die Häufigkeit und Dauer der Wehen urtheilen; von welchem objectiven Kriterium soll man sich aber leiten lassen, wenn man den Wunsch hegt, die Veränderung der Stärke oder des Charakters der Wehen genau zu bestimmen? Hier hat die Subjectivität des Arztes (und der Kreissenden, deren Schmerzempfindungen in Abhängigkeit vom Grade der Sensibilität erscheinen) schon vollkommenen Spielraum.

Es ist allerdings richtig, dass für klinische Zwecke eine mathematische Genauigkeit im gegebenen Falle nicht erforderlich ist.

Doch unterliegt es keinem Zweifel, dass der Arzt, bei Anwendung solcher Handgriffe, wie z. B. die einfache Beobachtung durch das Auge oder das Auflegen der Hand auf den Leib der Kreissenden, streng gesagt, nicht nur der Möglichkeit beraubt ist, mathematisch genaue Ergebnisse zu erhalten, sondern überhaupt keine irgendwie zuverlässigen, Vertrauen verdienende Resultate erlangen kann.

Darum ist es für den Arzt, der während der Geburt irgend ein Mittel versucht, dem die Fähigkeit zugeschrieben wird, die Wehen zu verstärken, wenn er exakt und unparteiisch bleiben will, nicht leicht zu entscheiden, ob das Mittel überhaupt wirkt oder nicht, und wenn es wirkt, so ist es schwer zu sagen, in welcher Art dies geschieht, in welchem Umfang es die Wehen verstärkt u. s. w.

Wenn sich natürlich die Verstärkung scharf ausspricht, so fällt sie sofort ins Auge. Aber viele der empfohlenen Mittel verstärken und beschleunigen weniger die Uteruscontractionen, als dass sie ihnen vielmehr einen mehr oder weniger ausgesprochenen

tetanischen Charakter beilegen, wie dies die Experimente gezeigt haben. Ist dieser Charakter kein scharf ausgesprochener, so kann er der einfachen Beobachtung leicht entgehen, aber sich inzwischen unmerklich in der Blutcirculation in der Placenta aussprechen und z. B. die Asphyxie der Frucht herbeiführen.

Diesen Umstand muss der Arzt, der bei der Geburt zur Prüfung irgend eines experimentell noch wenig studirten Mittels schreitet, unbedingt immer im Auge haben.

Die Anwendung des Tokodynamometers zwecks Erforschung des Einflusses dieser oder jener Mittel auf die normalen Wehen muss man im Prinzip als das bei weitem vollkommenste und objectivste Verfahren anerkennen. Die auf diesem Wege erhaltenen Curven haben natürlich einen unvergleichlich grösseren wissenschaftlichen Werth als zehn einfache, immer ungenaue, klinische Beobachtungen.

Jedoch ist die Anwendung des Tokodynamometers in der Praxis mit einer ganzen Reihe von Schwierigkeiten verbunden. Das Verfahren ist an und für sich complicirt, erfordert viele Vorrichtungen und ist nicht immer ganz gefahrlos. In der That ist es hier schwer, zur selben Zeit die Interessen der Kreissenden, d. h. ihre Aseptik und die Forderungen des Experiments wahrzunehmen; es ist unter solchen Verhältnissen nicht leicht, immer jene Ruhe zu bewahren, die für ein gutes Experiment unumgänglich ist, die Pflichten des Arztes mit der bisweilen äusserst anspruchsvollen Wissbegier des Experimentators zu vereinigen.

Aber abgesehen hiervon, ist die klinische Anwendung des Tokodynamometers auch vom rein methodologischen Gesichtspunkt nicht einwandsfrei. Erstens kann man während der Wehen eine Frau nicht dazu bringen, vollkommen unbeweglich zu liegen, wie dies im Interesse der Richtigkeit der Registration wünschenswerth ist (natürlich mit Ausnahme jener Fälle, wo als Zweck des Studiums die Erforschung irgend eines narkotischen Stoffes erscheint, dessen Anwendung eine solche Immobilität verursacht). Zweitens erscheinen alle jene Vorrichtungen (z. B. Gummiballons), welche dabei in den Uterus eingeführt werden und zur Uebertragung seiner Contractionen dienen, als Corpus alienum für das Organ und reizen es folglich rein mechanisch.

In Folge dessen ist es hier nach der Anwendung irgend eines Mittels, selbst eines solchen, das die Uteruscontractionen ohne Zweifel verstärkt, nicht leicht herauszufinden, welche Rolle das

untersuchte Agens und alle die angeführten, schwer zu beseitigenden Bedingungen in dem eingetretenen Effect spielen.

Zuweilen wird die Wirkung eines Gebärmuttermittels bei der Geburt einfach auf Grund des Endresultates abgeschätzt, d. h. in Abhängigkeit davon, ob nach seiner Anwendung eine Beschleunigung des Geburtsaktes eingetreten ist oder nicht; und wenn sie eingetreten ist, so beurtheilt man das Mittel danach, auf wie viel Stunden dies geschah u. s. w.

Jedoch auch diese Methode ist sehr weit davon entfernt, Anspruch auf wissenschaftliche Genauigkeit zu erheben. Als Ausgangspunkt solcher Berechnungen erscheint die normale Dauer des Geburtsaktes, welche hier als Maassstab für die Vergleichung dient, aber diese stellt doch bei weitem keine constante, sondern nur eine mittlere, empirische Grösse dar, die in abstracto aus einzelnen Beobachtungen genommen worden ist.

Da nun der Ausgangspunkt dieser Methode einmal durch eine bedeutende Unbestimmtheit charakterisirt ist, so ist es natürlich, dass auch die Resultate der Methode an demselben Fehler leiden.

Wollen wir annehmen, dass die betreffende Geburt, bei der ein gegebenes Mittel angewendet wurde, um 2—3 Stunden schneller verlief als die durchschnittliche Dauer, wo ist die Garantie dafür, dass dies durch den Einfluss des angewendeten Medikamentes geschah, und nicht einfach in Folge eines concreten Factums, das sich in den ziemlich weiten Grenzen der individuellen Schwankungen vollkommen unterbringen lässt?

Ich rede schon gar nicht davon, dass, wenn die betreffende Frau von der dem angewendeten Mittel zugeschriebenen Wirkung weiss (und dies zu vermeiden, ist nicht immer möglich), man unbedingt noch die sehr möglichen, rein centralen Einflüsse (Hypnose) in Betracht ziehen muss.

Bei der Abschätzung des Einflusses der Gebärmuttermittel in Puerperio bedient man sich oft des Verfahrens der Ausmessung des Uterus, indem man die Schnelligkeit der puerperalen Involution bei einer Gruppe von Wöchnerinnen, denen man das zu untersuchende Mittel verschrieben hatte, mit der Involution des Uterus bei den Controllwöchnerinnen verglich.

Bei der Unzulänglichkeit dieses Verfahrens ist es nicht erforderlich, sich lange dabei aufzuhalten. Der Process der puerperalen Involution vollzieht sich in so weiten Grenzen der individuellen

Schwankungen, dass man das angeführte Verfahren als noch gröber und noch weniger beweiskräftig als alle übrigen bezeichnen muss.

Bei der gynäkologischen Prüfung der Gebärmuttermittel (bei den Meno-Metrorrhagien u. s. w.) ist es auch schwer, in jedem einzelnen Falle mit Bestimmtheit zu beweisen, dass der eingetretene Effect von dem angewendeten Mittel abhängig war.

Ueberdies wenden die beobachtenden Klinizisten meistens chemisch nicht reine Präparate an, z. B. Extrakte mit der ihnen eigenen Unbeständigkeit der Zusammensetzung und folglich auch der Wirkung.

Schliesslich sind jene Wege der Anwendung der pharmakotherapeutischen Agentien, deren man sich in der Klinik, und darum noch mehr in der Privatpraxis bedient wenig dazu geeignet, in jedem Falle ein schnelles Resultat, einen deutlichen, keinen Zweifel zulassenden Eindruck zu erhalten (was beim Experiment, wo das Mittel per venam angewendet werden kann, leicht möglich ist).

In Folge aller dieser rein methodologischen Mängel stellt die hierauf bezügliche klinische Literatur ein sehr widerspruchsvolles und wenig überzeugendes Material dar.

Es ist klar, dass der klinische Weg zum Studium der Gebärmuttermittel nicht geeignet ist; er kann wohl schwerlich zur Ausarbeitung der wissenschaftlichen Pharmakologie des Uterus beitragen. Diese Rolle soll vor allem dem Experiment zukommen. Die Klinik aber soll die experimentellen Ergebnisse in der Praxis erproben und dabei jene anleitenden Erwägungen nicht geringschätzen, die das Experiment bisweilen geben kann. Darum können die experimentellen Ergebnisse, die mit Hülfe einer verbesserten Methodik erzielt wurden, zum Theil ein Licht auf viele streitige und wichtige Fragen werfen, und zum Theil vielleicht den spärlichen pharmakotherapeutischen Vorrath des Gynäkologen vervollständigen.

Zur Methodik der pharmakologischen Versuche am Uterus.

Was die rein technische Seite der Methodik, deren ich mich bei diesen Versuchen bedient habe, angeht, so unterscheidet sie sich in nichts Wesentlichem von der von mir früher bei den physiologischen Experimenten angewendeten. Diese letztere habe ich schon in einem speciellen Artikel genau beschrieben und darum brauche ich jetzt nur ganz allgemein auf sie zurückzukommen.

Ich möchte mich hier nur bei jenen Fragen methodologischen Charakters aufhalten, die namentlich vom Standpunkt der pharmakologischen Versuche am Uterus von besonderer Wichtigkeit sind. Ich habe hier die Wege und Verfahren der Einführung der Arzneimittel in den Organismus im Auge.

Wenn bei den pharmakologischen Versuchen an anderen Organen alle diese Wege gleichmässig angewendet werden können, so kann man dies bezüglich der Versuche am Uterus bei weitem nicht sagen.

Dank der physiologischen Eigenthümlichkeiten der Uteruscontractionen erscheinen manche Wege vollkommen ungeeignet, andere, die im Princip zweckentsprechend sind, werden dies in der Praxis erst unter Beobachtung besonderer, specieller Vorsichtsmaassregeln.

Darum ist die richtige Wahl des Einführungsverfahrens für die Arzneimittel hier eine besonders wichtige Frage; die dem Anschein nach interessantesten Resultate verlieren ihren wissenschaftlichen Werth, wenn diese Wahl keine rationelle war.

Um es nicht an Beweisen fehlen zu lassen, gehe ich direkt zur Würdigung aller Anwendungsverfahren der Arzneimittel über (d. h. per os, per rectum, subcutan und intravenös), und zwar vom Gesichtspunkt ihrer Zweckmässigkeit, speciell bei den Versuchen am Uterus.

Der erste Weg — per os — ist aus vielen Gründen fast ganz ungeeignet. Da die Resorption hierbei im Verlauf einer langen und unbestimmten Zeit vor sich geht, so erscheint vor Allem die Frage, von welchem Moment an es eigentlich möglich ist, auf die schon begonnene Wirkung des Mittels zu rechnen.

Ferner ist es bei der Untersuchung irgend eines Gebärmuttermittels vor allen Dingen erforderlich, sich eine klare Vorstellung über den Charakter der normalen Contractionen des betreffenden Uterus zu verschaffen. Da dieser Charakter individuell durchaus verschieden ist, so erscheint diese Forderung als eine conditio sine qua non des pharmakologischen Versuches am Uterus; im entgegengesetzten Falle ist es sehr leicht, etwas auf die Rechnung des angewendeten Mittels zu übertragen, was in Wirklichkeit gar nicht damit in Verbindung steht und nur ein physiologisches, mehr oder weniger individuell gefärbtes Factum darstellt.

Zu solchen Untersuchungen wäre es vor Allem nöthig, eine Laparotomie unter Narkose auszuführen, dann zuerst die selbst-

ständigen Contractionen des Uterus zu beobachten und nachher, entweder nachdem man die Narkose abgebrochen und das Erwachen des Thieres abgewartet hat, demselben das zu untersuchende Mittel per os zu geben — oder aber zu versuchen, es ihm auf einmal, mittels Magensonde, einzuführen. Schon ganz davon zu schweigen, dass man unter diesen Verhältnissen eine unbestimmt lange Zeit warten muss, bis die Resorption vor sich geht, so wäre ein solches Verfahren überhaupt sehr ungenau, da es hier äusserst schwierig ist, die unbedingte Gleichheit aller Versuchsbedingungen zu beobachten.

Wollte man aber sogar zugeben, dass alles „lege artis" ausgeführt wurde, so würde doch nichtsdestoweniger die langsame Resorption des Arzneistoffes bei dessen Anwendung per os natürlich eine eben solche Langsamkeit und Unbestimmtheit des eintretenden Effectes bedingen. Ein solcher wenig ausgesprochener Effekt kann leicht entweder unbemerkt bleiben oder unrichtig ausgelegt werden, da der Uterus auch in der Norm bedeutende Schwankungen im Charakter seiner Contractionen darbietet, weswegen es schwer zu sagen ist, was an den eingetretenen Contractionen vollkommen normal, und was durch das angewendete Agens hervorgerufen ist.

Uebrigens wird das Verfahren per os am Uterus weniger zum Studium seiner Contractionen, als vielmehr zwecks Prüfung der ekbolischen Wirkung dieses oder jenes Mittels angewendet. Zu diesem Zwecke verfährt man sehr einfach; man giebt einem schwangeren Weibchen das zu untersuchende Medicament per os, überlässt es dann sich selbst und sieht dann z. B. am anderen Tage nur nach, ob nicht etwa Abort oder frühzeitige Geburt eingetreten ist. Unter solchen Versuchsbedingungen vereinfacht sich natürlich die Rolle des Experimentators bis zum Minimum, aber dafür stellen sich auch die Resultate solcher Experimente als äusserst wenig überzeugend und minderwerthig dar.

Thatsächlich kann unter solchen Bedingungen nur das Endresultat wahrgenommen werden; alles aber, was demselben vorangegangen ist, geht spurlos verloren. Und auch dieses Endresultat kann bei weitem nicht immer überzeugend sein. Wenn das Thier vom Ende der Schwangerschaft genommen wird, so erscheint der Einwand berechtigt, ob die Geburt nicht ein vollkommen normales Ereigniss ist. Wird es aber in früheren Stadien der Schwangerschaft genommen und zieht man dabei in Betracht, dass die Experimentatoren in diesen Fällen gewöhnlich nicht mit den an-

zuwendenden Mitteln geizen, so muss man bedenken, dass der unter solchen Bedingungen eintretende Abort weniger von der specifischen Wirkung des Mittels auf den Uterus abhängt, als vielmehr von dem Nebeneinfluss seiner sehr grossen Dosen, die eine ausgedehnte acute Gastroenteritis, Peritonitis u. s. w. hervorrufen. Ausserdem muss man im Auge haben, dass hier auch der psychische Zustand des schwangeren Thieres, das plötzlich in ganz ungewohnte Umstände versetzt wurde, eine gewisse Rolle spielen kann. Abgesehen hiervon sind jedoch derartige Versuche im Allgemeinen sehr grob. Wenn sogar dem untersuchten Mittel thatsächlich eine specifische Wirkung auf den Uterus eigen ist, so bedeutet dies noch nicht, dass man nach seiner Anwendung immer auf einen fruchttreibenden Effect rechnen kann. Man kann eine Reihe von Versuchen anstellen mit Mitteln, die ohne Zweifel stark auf den Uterus im Allgemeinen, und auf den schwangeren im Besonderen einwirken und trotzdem niemals Abort oder frühzeitige Geburt beobachten.

Man muss im Allgemeinen sagen, dass es sehr schwer ist, mittels pharmakotherapeutischer Mittel eine Beendigung der Schwangerschaft hervorzurufen, darum bedürfen die in dieser Richtung erhaltenen Ergebnisse einer strengen Kritik.

Bei der Anwendung verschiedener Mittel per os zwecks Beurtheilung ihrer Wirkungen auf den schwangeren, thierischen Uterus kann selbst die sorgfältigste Beobachtung nicht dafür garantiren, dass nicht falsche Schlüsse gezogen werden. Da die Wirkung sogar solcher Mittel, die die Uteruscontractionen zweifellos stimuliren, sich nur äusserst selten zu den Dimensionen einer echten ekbolischen Wirkung entwickelt, so müsste man sich bei solchen Versuchen nicht auf die Feststellung eines Factums beschränken, d. h. ob das Thier abortirt hat oder nicht, sondern dasselbe einer ununterbrochen andauernden Beobachtung unterziehen. Im entgegengesetzten Falle, wenn man nur davon ausgeht, dass z. B. im gegebenen Falle kein Abort eingetreten ist, ist es leicht möglich, dem untersuchten Mittel seinen wenngleich nicht ekbolischen, aber doch zweifellos erregenden Einfluss auf den Uterus abzusprechen. Andererseits kann es leicht vorkommen, dass nach einer solchen andauernden Beobachtung (welche unvermeidlich mit der Blosslegung der Bauchhöhle verbunden ist) der Abort nicht von dem angewendeten Mittel abhängt, sondern von dem Einfluss der Operation selbst und anderer hier vorhandener Nebenmomente.

Hieraus ist ersichtlich, wieviel Vorsicht sogar bei der sorg-

fältigen Anwendung des Verfahrens per os erforderlich ist, das in seiner Verwendung für den Uterus überhaupt als äusserst grob erscheint.

Die Einführung (natürlich sub narcosi, zur Vermeidung reflektorischer Einflüsse) des Gebärmuttermittels per rectum hat im Vergleich zu dem vorhergehenden Verfahren zwei Vortheile: die Leichtigkeit seiner Anwendung zu jeder Zeit und die verhältnissmässige Schnelligkeit der Resorption und folglich auch der Wirkung.

Dennoch sind diesem Verfahren sehr wesentliche Mängel eigen, weswegen man seine Anwendung bei pharmakologischen Versuchen am Uterus als nicht vollkommen rationell bezeichnen muss.

Die Sache ist folgende: Gerade durch die Versuche kann man sich leicht davon überzeugen, dass verschiedene, dem Uterus zugefügte Reize sich oft auf das Rectum (zuweilen auch auf die Harnblase) übertragen und umgekehrt, was natürlich von der benachbarten Lage aller dieser Organe abhängt, sowie von der dem glattmuskeligen Organ überhaupt eigenen Neigung, einen entstandenen Impuls bezw. Contraction auf eine grosse Ausdehnung hin zu verbreiten.

Darum muss man bei der Anwendung eines pharmakotherapeutischen Mittels zu Versuchen am Uterus immer mit der Möglichkeit der Entstehung von Nebenfactoren rechnen, von mechanischen und thermischen Reizen, deren vollkommene Vermeidung fast unmöglich ist.

Wie vorsichtig man auch die Einspritzung ausführen mag, so sind doch die unvermeidlichen mechanischen Stösse sowohl bei der Einführung, als auch beim Entfernen des Gummiröhrchens der Spritze doch vollkommen genügend, um als Quelle eines Reizes des Rectums zu dienen, welcher sich dann sehr leicht auf den Uterus überträgt.

Es ist auch nicht leicht, die thermischen Reize vollkommen zu vermeiden. Bei der Prüfung dieses Verfahrens habe ich mich immer bestrebt, dass die einzuspritzende Flüssigkeit der normalen Temperatur des Kaninchens (38°) möglichst nahe kam. Nichtsdestoweniger lässt sich dies nicht vollkommen erreichen: ein Theil der Wärme verliert sich während der Einspritzungsmanipulation. Es ist jedoch schwer, die Grösse dieses Verlustes zu berechnen. Beim Bestreben, sie durch Erwärmung der Flüssigkeit auf einige Grade höher als 38° zu compensiren, sind auch Fehler möglich.

In beiden Fällen ist niemals Sicherheit vorhanden, dass die Temperatur der eingespritzten Flüssigkeit im eigentlichen Moment ihres Eintrittes in rectum thatsächlich normal ist, und folglich keinen thermischen Reiz hervorruft.

Es ist wahr, dass hier ein Kriterium vorhanden ist, das bis zu einem gewissen Grade die Möglichkeit gewährt, Fehler zu vermeiden, nämlich folgendes: wenn die Contraetionen im eigentlichen Moment der Einspritzung oder sofort nach derselben eintreten und sofort wieder aufhören, so ist es klar, dass sie nicht durch die chemische Wirkung des angewendeten Mittels bedingt sind, da zur Resorption doch immerhin einige Minuten erforderlich sind. Andererseits ist es, wenn die Contraetionen erst 2—3 Minuten nach der Einspritzung beginnen, bedeutend wahrscheinlicher, dass dies das Resultat einer schon anfangenden Wirkung des Mittels ist, als der Einfluss des verspäteten Effectes eines mechanischen oder thermischen Reizes, (welche sich nicht so stark verzögern und sich gewöhnlich gleich aussprechen).

Dennoch wird auch folgende Thatsache beobachtet: die im eigentlichen Moment der Einspritzung erschienenen Contractionen, anscheinend durch die angeführten Nebenreize hervorgerufen, hören durchaus nicht auf, sondern im Gegentheil, indem sie sich allmälig und ununterbrochen verstärken, ziehen sie sich dann ziemlich lange hin. In diesem Falle muss in dem Beobachter der Zweifel entstehen, inwieweit das eingetretene Resultat von der chemischen Wirkung des angewendeten Mittels abhängt und wieviel davon auf die Rechnung der Einflüsse mechanischer und thermischer Reize übertragen werden muss, welche zuweilen, gleichsam aus Beharrungsvermögen, eine sehr lange Reihe aufeinanderfolgender Contractionen nach sich ziehen.

Hierzu muss noch hinzugefügt werden, dass bei der Einspritzung der Flüssigkeit per rectum oftmals entweder sofort, oder nach Verlauf einiger Minuten deren Auswurf beobachtet wird, was die Möglichkeit einer genauen Dosirung beseitigt.

Aus alledem ist ersichtlich, dass die Benutzung dieses Weges bei den pharmakologischen Versuchen am Uterus niemals jene Sicherheit bezüglich der Tadellosigkeit der Versuchsbedingungen geben kann, ohne die das Experiment sein ganzes Interesse und seine Bedeutung einbüssen würde.

Es ist nicht nöthig zu beweisen, dass die subcutanen Ein-

spritzungen einen zuverlässigeren Weg darstellen, als die eben erwähnten.

Ich möchte hier nur auf einige Einzelheiten dieses Verfahrens beziehentlich seiner Anwendung bei den pharmakologischen Versuchen am Uterus hinweisen.

Vor allem muss hier bemerkt werden, dass die unerlässliche Bedingung seiner Anwendung natürlich die vollkommene Narkose des Thieres ist, welche jede Möglichkeit irgendwelcher Reaction im Moment der Einspritzung ausschliesst.

Doch dies ist nicht genug. Nicht selten kam es zu der Beobachtung, dass die Einspritzungsmanipulation von dem Thiere anscheinend gar nicht empfunden wird, es bewegt sich nicht und reagirt überhaupt nicht, trotzdem erscheinen aber gleichzeitig mit der Einspritzung an der Curve sehr grosse Wellen, die vorher nicht vorhanden waren.

Es ist klar, dass jede scharfe Veränderung des Curvencharakters, die im eigentlichen Moment der subcutanen Einspritzung eintritt, durchaus nicht mit der Wirkung des eingespritzten Arzneistoffes in causalen Zusammenhang gebracht werden darf, da die Resorption desselben erst einiger Minuten bedarf.

Die angeführte Thatsache kann nur von reflektorischen Einflüssen abhängen, die in Folge der Sensibilität des Thieres entstehen, die durch die Narkose nicht vollständig beseitigt wurde.

In diesen Fällen ist der betreffende Theil der Curve durchaus nicht in Betracht zu ziehen, doch ist es unumgänglich, die Narkose vorsichtig so zu verstärken, dass der Moment der nun folgenden Einspritzung nicht nur keine Reaction des Thieres hervorruft, sondern auch keine scharfen Veränderungen des Curvencharakters herbeiführt.

Ferner ist es zur Vermeidung jener reflectorischen Einflüsse, welche sehr leicht entstehen und darum immer in Erwägung gezogen werden müssen, weil sie die Uteruscontractionen zweifellos beeinflussen, nöthig, sich jeder Massage und Reibung jener Stelle, an der die Einspritzung ausgeführt wird, zu enthalten.

Die Vortheile der subcutanen Einspritzung bestehen im Vergleich zu den vorhergehenden Verfahren natürlich in der bedeutenden Schnelligkeit der Resorption und folglich auch der Wirkung, ferner in der Möglichkeit einer genauen Dosirung und der Leichtigkeit der Ausführung.

Was die Mängel des subcutanen Verfahrens angeht, so werden dieselben bei der Vergleichung dieses Verfahrens mit dem bedeutend vollkommeneren, d. h. dem intravenösen Verfahren, klarer ersichtlich sein; darum wird erst weiter unten von ihnen gesprochen werden.

Im Interesse der Reinheit des Versuches muss bemerkt werden, dass es zur Auflösung der einzuspritzenden Arzneimittel besser ist, die physiologische Kochsalzlösung zu nehmen (0,09 pCt.) und nicht einfaches destillirtes Wasser.

Ausserdem muss man im Auge haben, dass die Einspritzung des Extr. fluid. allein unzweckmässig ist, da dieselbe äusserst langsam resorbirt wird; darum ist es besser, es aufzulösen, z. B. zur Hälfte in Kochsalzlösung. Uebrigens werden sogar die bedeutend verdünnten Extr. fluid. zuweilen sehr schlecht resorbirt, wovon man sich leicht überzeugen kann, indem man manchmal während einer ganzen Stunde eine an der Einspritzungsstelle verbleibende Anschwellung beobachtet, welche die Farbe des angewendeten Extractes angenommen hat.

In solchen Fällen ist die Wirkung gewöhnlich unklar und der Versuch überhaupt wenig überzeugend.

Ich gehe zur Würdigung der intravenösen Einspritzung über.

Dieses Verfahren erscheint in der Anwendung auf die Versuche am Uterus als das zweckentsprechendste. Sein Hauptwerth besteht in der fast momentanen Resorption und der deutlichen, präcisen Wirkung des eingeführten Arzneistoffes, ein Vorzug, der beim Studium der Gebärmuttermittel von besonderem Werthe ist.

Die intravenöse Einspritzung ist der einzige zuverlässige Weg, welcher hierbei zu genauen und vollkommen überzeugenden Ergebnissen führen kann. Dies wird aus dem unten Folgenden klar werden. —

Da den Uteruscontractionen auch in der Norm zuweilen ziemlich bedeutende Schwankungen im Sinne der Häufigkeit, Stärke und selbst ihres Charakters eigen sind, so ist es bei jedem pharmakologischen Versuche am Uterus immer besonders wünschenswerth, dass der Zeitraum zwischen der Anwendung des zu untersuchenden Mittels und dem möglichen Auftreten seiner Wirkung möglichst kurz sei. Je kleiner dieser Zeitraum ist, um so mehr Aussichten sind vorhanden, Irrthümer zu vermeiden, um so mehr Grund hat man natürlich, die im Charakter der Contractionen eintretende Veränderung mit dem angewendeten Mittel in ursächlichen

Zusammenhang zu setzen, (nicht aber etwas Zufälliges in ihnen erblicken) und umgekehrt.

Von diesem Gesichtspunkt aus erscheinen die intravenösen Einspritzungen als ein ideales Verfahren, weil hier der Arzneistoff sofort in seiner ganzen Masse in das Blut eintritt und in derselben Minute auch zu allen Centren und zum Uterus selbst gelangt, weswegen die Wirkung fast augenblicklich eintritt, sich sofort in ihrem ganzen Umfang entwickelt und dem Beobachter immer einen klaren Eindruck giebt.

Die Möglichkeit einer fehlerhaften Auslegung der Beobachtungsresultate ist hier bedeutend geringer, als bei allen übrigen Verfahren.

Sehr oft giebt schon die erste intravenöse Einspritzung einen richtigen Eindruck, der bei der weiteren Prüfung des Mittels sich nur wiederholt und bestätigt.

Was nun die eigentliche Technik des Verfahrens angeht, so wird sie, schon an und für sich nicht complicirt, durch die im Berliner pharmakologischen Institut eingeführte Anwendung der sogenannten Hahncanüle noch mehr vereinfacht. Dieselbe lässt sich per venam jugularem leicht einführen, wobei der Hahn dieser Canüle, indem er den Zugang zur Vene schnell öffnet und schliesst, vollkommen gegen die Luftembolie und andere Zufälligkeiten schützt.

Ich verfuhr gewöhnlich folgendermaassen: Zuerst wird einem auf einem Brett angebundenen Kaninchen per rectum Chloralhydrat eingespritzt (1,0 pro Kilogramm tödtlich!). Wenn die Narkose eingetreten ist, wird die Operation der Einführung der Canüle in die Vene ausgeführt und erst hierauf Laparotomie zwecks Blosslegung des Uterus. Nachher wird das Thier in einer besonders construirten Kammer untergebracht und man trifft die erforderlichen Vorrichtungen für die Registration der Contractionen. Hierauf wird in der Kammer eine beständige Temperatur erzeugt, wobei man ungefähr im Verlauf einer Stunde zuerst selbständige Uteruscontractionen beobachtet und erst nach diesem beginnt man mit der Prüfung des betreffenden Mittels auf intravenösem Wege.

Es ist selbstverständlich, dass man per venam nur vollständig reine Präparate in durchsichtigen, filtrirten Lösungen einspritzen kann, und dass solche Präparate, wie z. B. verschiedene Extracte, auf diesem Wege nicht angewendet werden können, obgleich die Luftembolie vermieden ist.

Da nun aber die gewöhnlichen Gebärmuttermittel sich in den

meisten Fällen gerade in der Form verschiedener Extracte darstellen und nur verhältnissmässig selten in der Gestalt vollkommen reiner Präparate, so ist es klar, dass der Anwendung des intravenösen Verfahrens gewisse Grenzen gezogen sind. Daran ist jedoch nicht das Verfahren schuld, sondern die Gebärmuttermittel selbst.

Darum muss man unter dem Drucke der Nothwendigkeit zuweilen seine Zuflucht zu der weniger zweckmässigen, subcutanen Einspritzung nehmen.

Die Vermeidung der intravenösen Anwendung der Extracte ist nicht nur hinsichtlich der Gefahr der Luftembolie erforderlich. Manchmal gelingt es, den aufgelösten und sorgfältig durchfiltrirten Extract auch ohne die Gefahr der Embolie einzuspritzen, aber ein solcher Versuch hat trotzdem nur eine sehr beschränkte Bedeutung. Die Sache ist die, dass der Extract bei allen diesen Manipulationen doch seine chemischen Eigenthümlichkeiten nicht verändert, d. h. er bleibt trotz alledem ein sehr unreines Präparat. In Folge dessen gesellt sich zu dem möglichen Einfluss des eigentlich wirkenden Bestandtheiles noch eine Reihe von Nebeneinflüssen seiner fremden, zufälligen Beimischungen, welche in Folge ihres schnellen Eintrittes ins Blut immer die Hauptwirkung verdunkeln und entstellen.

Da das destillirte Wasser für das Blut durchaus keine indifferente Flüssigkeit ist und an und für sich irgend eine Reaction hervorrufen kann, so muss dasselbe natürlich bei dem intravenösen noch mehr als bei dem subcutanen Verfahren vermieden, und das zu untersuchende Mittel muss in der physiologischen Kochsalzlösung aufgelöst werden.

Bei der Anwendung der intravenösen Einspritzungen in den pharmakologischen Versuchen am Uterus muss man immer einen äusserst wesentlichen Umstand im Auge haben, dessen Nichtbeachtung den ganzen Versuch verderben und auf einen vollkommen falschen Weg führen kann.

Die Sache ist die, dass die intravenösen Einspritzungen dem Anschein nach für das Thier äusserst schmerzhaft sind, wovon ich mich ad oculos überzeugte. Darum ist zur Vermeidung jedweder reflectorischer Einflüsse die vollkommene, tiefe Narkose hier unbedingt erforderlich, auf jeden Fall in noch höherem Maasse, als bei den subcutanen Einspritzungen.

In dieser Beziehung besteht zwischen den beiden Verfahren ein wesentlicher Unterschied. Bei der subcutanen Einspritzung

können der Moment der Einführung des Arzneistoffes und der Moment des eventuellen Auftretens seiner Wirkungen durch einen verhältnissmässig langen Zeitraum von einander getrennt sein. Dieser Umstand ist einerseits ein Mangel des Verfahrens (die langsame Resorption und Wirkung), andererseits erscheint er als ein Vortheil desselben, und zwar aus folgenden Gründen. Obgleich die Manipulation einer jeden Einspritzung stets leicht eine Reaction von Seiten des Uterus hervorrufen kann, so lässt sich doch eine solche rein reflektorische Reaction, wenn sie im eigentlichen Moment der subcutanen Einspritzung erscheint und (gewöhnlich) schnell vorübergeht, leicht von jener unterscheiden, welche schon als Resultat der Wirkung des resorbirten Arzneistoffes erscheint, da diese letztere erst nach einigen Minuten anfängt sich auszusprechen und sich in Folge der nach und nach vor sich gehenden Resorption ziemlich lange hinzieht.

Bei dem intravenösen Verfahren sind alle diese Verhältnisse gerade umgekehrt.

Hier fallen der Moment der Einführung des Arzneimittels und derjenige seiner eventuellen Wirkung fast vollständig zusammen. Dieser Umstand ist einerseits der hauptsächlichste Vortheil des Verfahrens, andererseits zum Theil sein Mangel.

In der That, wenn die intravenöse Einspritzung an und für sich, unabhängig davon, was eingespritzt wird, eine reflectorische Reaction seitens des Uterus hervorrufen kann (hierüber siehe unten), so fragt man sich, wie soll man diese vollkommen nebensächliche Reaction von jener unterscheiden, welche schon unter dem Einfluss des eingeführten Mittels selbst eintritt, wenn beide zu gleicher Zeit vor sich gehen? Dies ist um so schwieriger, weil der specifische Effect der intravenösen Einspritzung bei aller seiner Entschiedenheit, doch von sehr kurzer Dauer ist; dank der Schnelligkeit der Resorption geht die Wirkung hier fast ebenso schnell vorüber, wie sie erscheint.

Folglich steht vor dem Experimentator im gegebenen Falle immer eine doppelte Aufgabe: erstens den kurze Zeit andauernden Effekt, so wie er ist, aufzufangen und zweitens, die in ihm enthaltenen zufälligen Elemente (d. h. die reflektorischen Einflüsse) von den wesentlichen zu scheiden. Dies ist nicht leicht, besonders deshalb, weil der eigentliche Charakter der reflectorischen Reaction kein irgendwie bestimmtes Kriterium für eine solche Unterscheidung giebt.

Weiter unten wird aus den beigelegten Curven ersichtlich sein, dass die auf diesem oder jenem reflectorischen Wege künstlich hervorgerufenen Uteruscontractionen bis zu einem solchen Grade nach ihrem Charakter denjenigen Contractionen desselben Uterus, welche unmittelbar nachher, aber schon unter dem Einfluss irgend eines Gebärmuttermittels eingetreten sind, gleich sein können, dass es vollkommen unmöglich ist, die einen von den anderen zu unterscheiden, weder im quantitativen, noch im qualitativen Sinne.

Hieraus wird klar, welch' wichtige Rolle bei der intravenösen Einspritzung die reflectorische Reaction spielt. Sie kann zuweilen ein starkes Hinderniss für den Experimentator sein, indem sie zu vollkommen falschen Schlussfolgerungen führt.

Darum ist es bei der Anwendung der intravenösen Einspritzungen in den Versuchen am Uterus unbedingt erforderlich, diesen zufälligen Nebenfactor vollständig zu beseitigen, im entgegengesetzten Falle wird das Vertrauen zu allen erhaltenen Resultaten untergraben.

Bei einiger Aufmerksamkeit ist es nicht schwer, ihn zu vermeiden. Hierzu ist es schon genügend, die Narkose bis zu einem solchen Umfang zu verstärken, bei dem die reflectorische Wirkung schon nicht mehr empfunden wird.

Als unübertreffliches Kriterium dieses wünschenswerthen Grades der Narkose erscheinen im gegebenen Falle die Kontrolleinspritzungen von physiologischer Kochsalzlösung.

Für jeden, der pharmakologische Versuche am Uterus anstellt, ist es leicht und dabei nothwendig, sich von der Thatsache zu überzeugen, dass eine per venam ausgeführte Einspritzung reiner, einfacher Kochsalzlösung 0,09 pCt. zuweilen an und für sich Uteruscontractionen hervorrufen kann, welche ihrer Stärke und ihrem Charakter nach sich durch nichts von den durch die specifischen Gebärmuttermittel hervorgerufenen Contractionen unterscheiden. Es ist klar, dass hier reflectorische Einflüsse wirken und nicht die neutrale Kochsalzlösung. Dass sich dies wirklich so verhält, ist daraus ersichtlich, dass ein solches Factum bei nicht genügend vollkommener Narkose beobachtet wird, denn bei tiefer Narkose zeigt der Uterus absolut keine Reaction auf die Einspritzung der physiologischen Kochsalzlösung.

Hieraus ergeben sich zwei in praktischer Beziehung äusserst wichtige Hinweise, deren Beachtung den Experimentator vollständig vor allen Fehlern bewahrt. —

1. Ganz zu Anfang des Versuches ist es erforderlich, NaCl (0,09 pCt.) einzuspritzen (am besten mehrmals hintereinander); wenn der Uterus nicht reagirt, so heisst das, dass die Narkose tief genug ist, um zur Einspritzung des zu untersuchenden Mittels schreiten zu können, ohne die reflectorischen Einflüsse befürchten zu müssen. Wenn aber NaCl (0,09 pCt.) Contractionen hervorruft, so ist es vor Allem nöthig, die Narkose vorsichtig bis zu jenem Grade zu verstärken, bei welchem die wiederholte Einspritzung der Lösung schon von keiner Reaction mehr begleitet wird, und erst dann ist es möglich, zum Versuche selbst überzugehen.

2. Vor jeder einzelnen intravenösen Einspritzung eines Arzneistoffes, besonders wenn die Einspritzungen durch einen mehr oder weniger langen Zeitraum von einander getrennt sind, (in dessen Verlauf die Narkose so schwach werden kann, dass die Entstehung reflectorischer Einflüsse sich als möglich darstellt) — ist die Kontrolleinspritzung von 0,09 pCt. NaCl ebenfalls wünschenswerth.

Noch einen praktischen Fingerzeig. — Die Dosirung der per venam einzuspritzenden Arzneistoffe muss so ausgerechnet werden, dass es sogar bei der Erforderniss grosser Dosen möglich ist, die Einführung einer zu grossen Menge Flüssigkeit zu vermeiden, welche schon an und für sich ein nicht indifferentes Verhalten seitens des Organismus hervorrufen kann.

Am besten ist es, 1 ccm Flüssigkeit in einer Spritze dem Thiere einzuführen, wobei alle überflüssigen Berührungen zu vermeiden sind. Ist es jedoch nöthig, eine grössere Menge einzuspritzen, so ist es zweckmässiger, die Flüssigkeit mittels einmaliger Entleerung einer Spritze von entsprechender Grösse (5,0 g maximum) einzuführen, als auf dem Wege wiederholter Einspritzungen aus einer Spritze von 1,0 Inhalt, da in letzterem Falle eine bedeutend grössere Wahrscheinlichkeit vorhanden ist, reflectorische Einflüsse hervorzurufen.

Die sorgfältige Beachtung aller dieser Einzelheiten und Vorsichtsmaassregeln schützen vollkommen vor der fehlerhaften Auslegung der Thatsachen, die bei Anwendung der intravenösen Einspritzungen beobachtet werden.

Indem ich dies Verfahren als das bei Weitem vollkommenste und zweckentsprechendste, namentlich bei den Versuchen am Uterus anerkenne, halte ich es doch hier für nöthig, mich bei einem seiner Mängel aufzuhalten, der dem Verfahren seinem Wesen nach eigen ist und durch keine Vorsichtsmaassregeln beseitigt werden kann.

Die Sache ist die, dass entsprechend der äussersten Schnelligkeit, mit welcher der per venam eingeführte Arzneistoff in den allgemeinen Strom des Blutkreislaufs eintritt, sich seine Wirkung ebenfalls durch eine äusserst kurze Dauer auszeichnet. Manchmal ist der unzweifelhafte Erfolg so schnell vorübergehend, dass von Seiten des Beobachters die stärkste Anspannung der Aufmerksamkeit nöthig ist, um denselben nicht zu versäumen.

Zwar kommen ihm hierbei die Curven zu Hülfe, welche alle, sogar die minimalen Veränderungen im Charakter der Uteruscontractionen mechanisch registriren, doch muss man im Auge behalten, dass auch die Curve nur jenes selbe Factum wiederspiegelt. d. h. die angeführte, schnell vorübergehende Wirkung.

Studirt man die Gebärmuttermittel ausschliesslich auf dem Wege der intravenösen Einspritzungen, so kann man zuweilen, sowohl bei der einfachen Beobachtung, als auch bei der Analyse der Curven den (vom therapeutischen Standpunkte aus) trostlosen Eindruck erhalten, dass der Effect aller Gebärmuttermittel von gleichmässig kurzer Dauer und überraschend unbeständig ist.

Ein solcher Eindruck entspricht natürlich der Wirklichkeit nicht und wird nur durch die erwähnte Eigenthümlichkeit der intravenösen Methode selbst erklärt.

Dass dem wirklich so ist, wird daraus klar, dass dieselben Mittel bei ihrer subcutanen Anwendung einen unvergleichlich länger andauernden Effect ergeben (was natürlich von der relativen Langsamkeit der Resorption und Wirkung abhängt).

In dieser Beziehung giebt der subcutane Weg einen der Wirklichkeit näher kommenden Eindruck. Hierin besteht sein einziger Vortheil dem intravenösen Verfahren gegenüber.

Hieraus wird klar, dass es zur grösseren Vollkommenheit und Abgeschlossenheit des Eindrucks nicht überflüssig ist, die Hauptversuche (d. h. die intravenösen Einspritzungen) durch vergleichende Experimente mit Anwendung der subcutanen Methode zu bekräftigen, welche immer eine nützliche Unterstützung abgeben kann.

Die vergleichende Gegenüberstellung der bei Anwendung dieser beiden Verfahren erhaltenen Resultate erscheint überhaupt als der beste Weg beim Studium der Gebärmuttermittel.

Falls sich jedoch bei einer solchen Vergleichung die Resultate als einander widersprechend erweisen, so müssen dennoch jene Ergebnisse die entscheidende Bedeutung haben, die bei Anwendung der intravenösen Methode erhalten wurden, welch' letztere über-

haupt, wenn sie lege artis ausgenutzt wird, als die vollkommenste erscheint.

Chininum als Gebärmuttermittel.

Wie bekannt, findet das Chinin eine ziemlich bedeutende Anwendung in der geburtshülflichen Praxis; viele geben es theils bei der Geburt zwecks Verstärkung der Wehen, theils nach der Geburt zur Förderung der Involution des Uterus. Nichtsdestoweniger ist der Ruf des Chinin als Gebärmuttermittel bei Weitem noch nicht festgestellt. Die Einen halten es für ein vollkommen zuverlässiges Mittel, während sich die Anderen weigern, ihm irgendwelche Wirkung zuzusprechen.

Diese Frage hat eine wesentliche praktische Bedeutung. Wenn das Chinin wirklich seinen vorläufig in dieser Beziehung noch streitigen Ruf rechtfertigt, so muss es, als chemisch reines Präparat, natürlich einen grossen Vortheil vor vielen andern Gebärmuttermitteln haben.

Sich eine klare und bestimmte Vorstellung von dem Einfluss des Chinin auf den Uterus auf Grund der in der klinischen Literatur vorhandenen Angaben zu bilden, ist ziemlich schwer. Obgleich diese Literatur schon zu einem bedeutenden Umfang angewachsen ist, so stellt sie doch in ihrem grössten Theile nur ein rein casuistisches und dabei noch ausserordentlich widerspruchsvolles Material dar. Man kann ohne Uebertreibung sagen, dass bei zwei auf's Geratewohl genommenen klinischen Mittheilungen der Autor der einen unbedingt die Wirkungsfähigkeit des Chinins warm vertheidigen wird, während der Verfasser der anderen die diametral entgegengesetzte Meinung ausspricht.

Und dabei ist nichts Verwunderliches, denn den Einfluss dieses oder jenes Gebärmuttermittels auf klinischem Wege, und zwar genau zu erforschen, ist sehr schwer. Es bleibt mir hier nur übrig, auf alle die schon weiter oben genau auseinandergesetzten, diesbezüglichen Erwägungen hinzuweisen (s. Einleitung).

Was die entsprechenden experimentellen Ergebnisse angeht, so sind viele von ihnen, besonders die alten, ebenso wenig überzeugend wie die klinischen, da die Mehrzahl der früheren Experimentatoren sich bei ihren Versuchen nur mit jener unmittelbaren, d. h. immer äusserst subjectiven und ungenauen Beobachtung begnügten, auf die auch alle klinischen Mittheilungen (fast ohne Ausnahme) gegründet sind.

Darum erschien es mir interessant, mit Benutzung der in letzter Zeit bedeutend vervollkommneten Methodik, den Versuch zu machen, die in praktischer Hinsicht so wichtige Frage über den Einfluss des Chinin auf den Uterus auf experimentellem Wege zu entscheiden, indem ich mich dabei hauptsächlich der Analyse der Uteruscontractionen, als dem am meisten objectiven Kriterium bediente.

Die Versuche mit Chinin erwiesen sich, vor allem vom Standpunkt der Methodik der pharmakologischen Versuche am Uterus aus, im Allgemeinen als sehr lehrreich. Die Sache ist die, dass es mir am Beginn dieser Arbeit vor allen Dingen nöthig war, mich faktisch sowohl mit den Vorzügen, als auch mit den Mängeln aller jener Verfahren bekannt zu machen, welche bei der Einführung des Arzneistoffes in den Organismus zur Anwendung kommen. Die Versuche mit Chinin fielen nun mit diesem methodologischen Theile der Arbeit zusammen; darum wurde das Chinin ziemlich detaillirt untersucht.

Ich möchte bemerken, dass dabei am Anfang theils unbestimmte, theils ganz negative Resultate erzielt wurden; dies hielt so lange an, als ich mich noch nicht entschieden bei dem intravenösen Verfahren aufhielt, welches vom ersten bis zum letzten Male unveränderlich ein und dasselbe Bild bot, nämlich das einer stark erregenden Wirkung auf den Uterus. Dann habe ich im Verlauf dieser Arbeit mehr als einmal den Einfluss des Chinin sowohl auf dem Wege der intravenösen, als auch der subcutanen Einspritzung solange geprüft, bis jeder Zweifel an der Wirksamkeit dieses Mittels verschwunden war.

Was die Dosirung anbetrifft, so rechnet man bei der Einspritzung per venam am besten auf 1 Kilo des Gewichtes des Kaninchens 0,01—0,02 Chinin, d. h. ungefähr 0,03—0,06 für ein Thier mittlerer Grösse (ungefähr 3 Kilo). Die Dosis 0,06 ist schon ziemlich gross; ich habe wenigstens in einigen Fällen nach 0,06 Chinin den beinahe sofort eintretenden Tod beobachtet, wobei z. B. die Möglichkeit solcher Zufälligkeiten, wie die Luftembolie vollständig ausgeschlossen war. Manchmal jedoch wurde diese Dosis leicht ertragen und ergab einen klaren Effect; sie noch weiter zu erhöhen ist auf jeden Fall unangebracht; dies stellt schon eine gewisse Gefahr dar. Uebrigens ertrug das Thier in einem Falle sogar 0,09 Chinin, wobei eine sehr starke Reaction seitens des

Uterus beobachtet wurde. Jedoch nach der nun folgenden Einspritzung von 0,1 Chinin ging das Thier augenblicklich zu Grunde, und zwar jetzt schon bei vollkommener Ruhe des Uterus.

Das Chinin (muriaticum oder sulfuricum, das ist natürlich gleichgültig) per venam (jugularem) in den Grenzen der angegebenen Dosen und unter Beobachtung aller zur Vermeidung einer reflectorischen Reaction erforderlichen Vorsichtsmaassregeln (s. Methodik) angewendet, erweist sich stets, ohne Ausnahme, als wirksam, indem es rasch eine äusserst bedeutende Verstärkung der Uteruscontractionen, oder deren Eintreten bei vorhergegangener vollkommener Ruhe, hervorruft.

Die subcutanen Einspritzungen weisen, im Allgemeinen dieselben Resultate gebend, überdies auf eine wichtige Eigenthümlichkeit der Wirkung des Chinin hin.

Während sich nach den intravenösen Einspritzungen die Reaction seitens des Uterus gewöhnlich nicht lange hinzieht und sich nur durch einige starke Contractionen ausspricht, zieht der Effect der subcutanen Anwendung des Chinin (z. B. 0,1) immer durch seine lange Dauer (dies hängt natürlich von der relativen Langsamkeit der Resorption ab) und den scharf ausgesprochenen tonisirenden Charakter die Aufmerksamkeit auf sich, was in folgender Weise zum Ausdruck kommt: die einzelnen Bewegungen des Uterus werden durch eine den ganzen Uterus umfassende ununterbrochene Contraction von tetanischem Typus abgeschlossen oder unterbrochen, welche bisweilen an den echten Tetanus erinnert; ein solcher Zustand eines scharf erhöhten allgemeinen Tonus zieht sich sehr lange hin und nur ganz allmälig erscheinen wieder normale Contractionen.

Dieser tonisirende Effect ist der charakteristische Zug in der Wirkung des Chinin auf den Uterus.

Dies sind in wenigen Worten die Resultate der experimentellen Prüfung des Chinins als Gebärmuttermittel; seine Wirksamkeit wird durch die beigefügten Curven besser als durch irgendwelche Beschreibungen illustrirt.

Indem ich zur Würdigung dieser Ergebnisse vom klinischen Gesichtspunkt aus übergehe, möchte ich hier vor allem einen principiellen Vorbehalt machen, welcher sich auch auf alle unten beschriebenen Versuche beziehen wird.

Es ist selbstverständlich, dass solche nur auf Grund experimenteller Ergebnisse ausgesprochene Erwägungen keinen Anspruch

auf eine unbedingte Bedeutung erheben und nicht immer in der Praxis bestätigt werden können; man darf aber im Falle einer solchen Nichtübereinstimmung zwischen den experimentellen und klinischen Thatsachen niemals ausser Acht lassen, dass die klinische Prüfung der Gebärmuttermittel ihrem eigentlichen Wesen nach nur äusserst selten jene Genauigkeit und Objectivität erreichen kann, welche beim Experiment relativ leicht erzielt werden. Sogar die sehr sorgfältige klinische Beobachtung ist, da sie sich immer nur auf subjective Ergebnisse gründet, bedeutend weniger gegen einen Irrthum geschützt, als ein regelrecht angestelltes Experiment und kann deshalb noch weniger als letzteres Anspruch auf Ueberzeugungskraft erheben. Was übrigens das Chinin angeht, so kann man hier vielmehr ein Zusammenfallen der experimentellen Ergebnisse mit den klinischen bemerken, als einen Widerspruch zwischen beiden.

Indem ich den beständigen, erregenden Einfluss des Chinin auf den thierischen Uterus beobachtete, dachte ich unwillkürlich hierbei jedes Mal daran, dass einige alte Aerzte, welche das Chinin schon lange in der geburtshülflichen Praxis anwenden, obgleich rein empirisch, trotzdem ganz zweckmässig vorgehen; wenigstens kann man zur Vertheidigung ihres Empirismus die objectiven und genauen experimentellen Facta anführen.

Wenn jedoch die Thierversuche im Allgemeinen die zahlreichen klinischen Beobachtungen, die zu Gunsten des Chinins als Gebärmuttermittel sprechen, bestätigen, so geben sie dabei noch die Möglichkeit, sofort solche Einzelheiten wahrzunehmen, welche unter den überhaupt ungünstigen Bedingungen der klinischen Beobachtungen sehr leicht unbeachtet bleiben. Hier habe ich das schon oben erwähnte Factum einer scharf tonisirenden, und bisweilen sogar tetanisirenden Wirkung des Chinins auf den Uterus im Auge.

Soviel ich wahrnehmen konnte, wird dies Factum in der klinischen Literatur äusserst wenig geschätzt; fast niemand erwähnt es, während es doch in praktischer Beziehung äusserst wichtig ist.

Nach dem zu urtheilen, was das Experiment anschaulich ergiebt, muss man, wenn man das Chinin bei einer Geburt zwecks Verstärkung schwacher Wehen verordnet, immer im Auge haben, dass dasselbe nicht nur die Wehen verstärken kann, sondern auch (was für das Mittel bedeutend charakteristischer ist) den normalen Charakter derselben in einen tetanischen verwandeln, d. h. die normale Dauer der einzelnen Wehen bedeutend verlängern kann.

Dieser letztere Umstand muss natürlich ungünstig auf die Blutcirculation in der Placenta einwirken. Wenn solche anormal verlängerte und gleichzeitig starke Wehen von tetanischem Typus, wie sie durch Chinin hervorgerufen werden, sich lange hinziehen, so ist es nicht unwahrscheinlich, dass als Resultat davon nicht nur eine Beschleunigung der Geburt, sondern auch die Asphyxie oder sogar der Tod der Frucht erscheint.

Aber dieser Mangel des Chinins, d. h. seine tetanisirende Wirkung, welcher in dessen Anwendung bei der Geburt zur Vorsicht nöthigt, erscheint von einem anderen Gesichtspunkt aus als ein wichtiger Vorzug dieses Mittels, welcher die Möglichkeit giebt, die Indicationen für dessen Anwendung in einer ganzen Reihe von anderen Fällen bedeutend zu erweitern.

Jedesmal, wenn es aus irgend einem Grunde nöthig war, den allgemeinen Tonus des Uterus zu erhöhen und den Zustand einer dauernden, beständigen Contraction des Uterus und seiner Gefässe hervorzurufen, erscheint das Chinin mit seiner stark tonisirenden Wirkung sehr angebracht und kann mit Nutzen angewendet werden.

Darum kann die Verordnung von Chinin bei Atonie des Uterus und den damit verbundenen Blutungen, bei einer Verzögerung im normalen Gange der Involution nach der Geburt und bei den verschiedenen Meno- und Metrorrhagien, wovon dieselben auch abhängen mögen, vollkommen zweckentsprechend sein. Wenigstens sprechen die Thierversuche ad oculos zu Gunsten dieser Annahme.

Aus den Versuchen mit Chinin entspringt folgende praktische Frage: Kann das Chinin Abort resp. frühzeitige Geburt hervorrufen?

Vollkommen kategorisch kann ich diese Frage nicht beantworten, aber alles, was ich am thierischen Uterus nach der Anwendung von Chinin beobachtet habe, zwingt mich, die abortive Wirkung dieses Mittels stark zu bezweifeln.

Vor allem würden hierzu grosse Dosen erforderlich sein, bei welchen die allgemeine toxische Wirkung des Mittels in den Vordergrund tritt. Uebrigens können auch grosse Quantitäten von Chinin schwerlich in diesem Sinne wirksam sein.

Da ich die für das Kaninchen tödtliche Chinindosis ungefähr wissen wollte, wendete ich dasselbe am Ende einiger Versuche in allmälig (oder manchmal auch schnell) anwachsenden Mengen an, bis der Tod des Thieres eintrat. Hierbei habe ich nicht gesehen, dass mit der Vergrösserung der Dosen ein progressives An-

wachsen der Reizwirkung des Chinins parallel ging — ganz im Gegentheil, als am wirksamsten erwiesen sich die oben erwähnten mittleren Dosen (0,01 pro Kilogramm Gewicht); nach grossen Dosen aber, wie z. B. 1,0 per rectum oder 0,1 per venam, trat der Tod sehr schnell ein, bei vollkommener Ruhe des Uterus, was vielmehr auf eine paralysirende Wirkung der grossen Dosen des Chinin hinweist.

Schliesslich kann vielleicht die systematische, andauernde Anwendung kleiner Dosen, dank der Summirung der Wirkung zu einer frühzeitigen Beendigung der Gravidität führen, doch ist dies schwer zu sagen; viel wahrscheinlicher ist es, auch dies als zweifelhaft anzusehen. Mir scheint es, dass man in dieser Beziehung auf das Chinin ebenso wenig Hoffnung setzen kann, wie auf alle anderen pharmakologischen Mittel.

Uebrigens wird in Anbetracht der existirenden, richtigen und gefahrlosen operativen Verfahren zur Beendigung der Gravidität, jetzt wohl schwerlich ein Arzt seine Zuflucht zum Chinin oder irgend einem anderen inneren Mittel nehmen, welche fast immer wirkungslos sind und ausserdem den Organismus der Gefahr einer allgemeinen Intoxication unterwerfen.

Doch muss man auch mit der Möglichkeit einer Anwendung des Chinins im Publicum zwecks criminellen Abortus rechnen und dies umsomehr, da das Präparat allgemein zugänglich ist, die Meinung über seine Reizwirkung auf den Uterus über die Grenzen der medicinischen Sphären hinausgeht und eine weite Verbreitung gewinnen kann. Darum muss dem Chinin bis zu einem gewissen Grade auch eine, wenngleich beschränkte, juridisch-medicinische Bedeutung zugeschrieben werden.

Natürlich ist es durchaus zweifelhaft, ob das Mittel jemals die Hoffnungen jener Leute, die zu dem angegebenen Zwecke ihre Zuflucht zum Chinin nehmen, gerechtfertigt hat; nichtsdestoweniger sind aber Fälle von Chininvergiftung auf diesem Gebiete durchaus möglich, da es keinem Zweifel unterliegt, dass nach einigermaassen bedeutenden Dosen desselben viel sicherer und schneller schwere allgemeine Erscheinungen eintreten müssen, als der erwartete Effect.

Nach den experimentellen Ergebnissen zu urtheilen, müsste man die abortive Wirkung des Chinins, wenn eine solche überhaupt irgendwie möglich ist, weniger durch seine unmittelbare Wirkung auf die Uteruscontractionen, als vielmehr durch den Einfluss auf die Frucht erklären, da es durchaus wahrscheinlich

ist, dass das Chinin, dank seiner tetanisirenden Wirkung auf den Uterus, wenn es andauernd angewendet wird, zum Tode der Frucht führen kann; die todte Frucht aber als Corpus alienum ruft schon an und für sich (nur mit Ausnahme seltener Fälle von missed abortion) gewöhnlich die Wehenthätigkeit hervor.

In enger Verbindung hiermit steht eine andere interessante Frage, nämlich: wie soll der Arzt bei Behandlung von Malariafieber während der Schwangerschaft vorgehen?

Nach allem eben Auseinandergesetzten ist es klar, dass die Schwangerschaft nicht als absolute Contraindication für die Verordnung von Chinin in solchen Fällen dienen kann, weil bis jetzt kein Grund vorhanden ist, dasselbe als abortives Mittel anzusehen.

Zieht man jedoch das Fehlen von Ergebnissen für die kategorische Entscheidung dieser Frage in Betracht, sowie auch das unzweifelhafte Factum einer, allgemein gesprochen, erregenden Wirkung dieses Mittels auf den Uterus, so muss man, wie mir scheint, so viel als möglich eine andauernde Anwendung des Chinins während der Schwangerschaft, besonders im Interesse der Frucht vermeiden.

Uebrigens befindet sich eine schwangere Frau in solchen Fällen bis zu einem gewissen Grade sozusagen in circulo vitioso.

Einerseits kann die andauernde hohe Temperatur (besonders wenn eine solche Erhöhung plötzlich vor sich geht und von bedeutenden Schwankungen begleitet ist) an und für sich eine erregende Wirkung auf den Uterus zeigen und sogar das Ende der Schwangerschaft herbeiführen; zu Gunsten hiervon sprechen einige klinische Beobachtungen (Runge's und vieler Anderer).

Andererseits kann das Chinin, welches kraft seiner antipyretischen Eigenschaften diesen schädlichen Einfluss hoher Temperaturen beseitigt, hierbei noch als ein die Uteruscontractionen unmittelbar erregendes Mittel an und für sich in demselben Sinne wie die hohe Temperatur gefährlich werden.

Wenn die Schwangerschaft durch irgend eine andere acute Infectionserkrankung complicirt ist, so ist natürlich Chinin nicht unbedingt nothwendig; es kann leicht durch irgend ein anderes Mittel ersetzt werden, welches einen antipyretischen Effect ergiebt und dabei doch den Uterus nicht beeinflusst. Wenn es sich aber um eine Complication der Schwangerschaft gerade durch Malaria handelt (was besonders für Malariagegenden von Bedeutung ist), so muss man im Auge behalten, dass die Anwendung des Chinins,

des im gegebenen Falle specifischen Mittels, bis zu einem gewissen Grade die Schwangerschaft gefährden kann und deswegen Vorsicht erfordert.

Zieht man das Schlussergebniss alles dessen, was über Chinin gesagt wurde, so komme ich zu dem Schlusse, dass dasselbe in die Zahl der Gebärmuttermittel ohne Zweifel eingeschlossen werden muss und sogar mit mehr Grund als einige andere, welche schon lange unter diesem Namen aufgeführt werden und dies durch nichts rechtfertigen.

Um sich eine klare Vorstellung über den Einfluss des Chinins zu verschaffen, scheint es mir am besten, dasselbe subcutan und nicht per os anzuwenden, da das letztere Verfahren langsam zum Ziele führt und überhaupt bei weitem nicht überzeugend ist.

Natürlich würde die subcutane Anwendung nur ihren Sinn in mehr oder weniger ausserordentlichen Fällen haben, da, wo es nöthig ist, eine rasche und beständige Erhöhung des Tonus des Uterus zu erhalten.

Und wenn das Chinin jenes grosse Vertrauen, das es beim Experiment im Laboratorium, als ein den Uterus tonisirendes Mittel einflösst, in der Klinik auch nur zum Theil rechtfertigt, so muss es doch in seiner Eigenschaft als reines Präparat (mit beständiger Zusammensetzung und Eigenschaften) einen wichtigen Platz in der geburtshülflich-gynäkologischen Pharmakotherapie einnehmen.

Berberin.

Dieses Präparat ist in der geburtshülflichen Praxis ganz unbekannt und doch geben die Versuche am thierischen Uterus Grund anzunehmen, dass dasselbe wohl seinen Platz unter den Gebärmuttermitteln einnehmen kann.

Indem ich Berberin in einer Quantität von 0,01—0,02 per venam einem Kaninchen mittlerer Grösse einspritzte, überzeugte ich mich, dass dieses Mittel immer eine Verstärkung der Uterus-Contraktionen hervorruft, fast ohne auf den eigentlichen Charakter derselben einzuwirken, welcher normal bleibt.

Auf diese Weise sind die Eigenschaften von Chinin und Berberin als Gebärmuttermittel bis zu einem gewissen Grade entgegengesetzt.

Chinin ist vor allem ein zuverlässiges Tonicum für den

Uterus; Berberin ein hauptsächlich zur Verstärkung der einzelnen Contractionen geeignetes Mittel, wobei deren normaler Typus beibehalten wird.

Dieser letztere Umstand gewinnt besondere Bedeutung vom klinischen Gesichtspunkte aus; er bringt natürlich auf den Gedanken, dass Berberin besonders während der Geburt bei schwachen Wehen nützlich sein kann, und dass es für die Frucht nicht in dem oben für Chinin angeführten Sinne gefährlich ist.

Es wäre sehr interessant, zu wissen, inwieweit in der Praxis jene Hoffnungen gerechtfertigt werden können, welche beim experimentellen Studium dieses Präparates entstehen. Auf jeden Fall reizt es den thierischen Uterus so energisch, dass es eine klinische Prüfung vollkommen verdient.

Stypticin.

Stypticin wird schon lange vorgeschlagen, jedoch ist sein Ruf als Gebärmuttermittel bis jetzt noch nicht vollkommen festgestellt: nicht alle haben das gleiche Vertrauen dazu, obgleich seine Wirksamkeit im Allgemeinen nicht in Abrede gestellt wird und von Vielen kann man schon gute Aeusserungen darüber hören.

Die experimentelle Prüfung des Stypticin bestätigt, dass dieses Mittel thatsächlich die contrahirende Thätigkeit des Uterus stimulirt.

Bei Stypticininjection per venam in Dosen von 0,005—0,02 pro Kilo habe ich niemals gesehen, dass das Mittel unwirksam gewesen wäre; jedesmal traten deutlich verstärkte Contractionen ein, welche beständig einen mehr oder weniger ausgesprochenen tetanischen Charakter annahmen.

Im Allgemeinen erhält man den Eindruck, dass Stypticin sozusagen den mittleren Typus eines tonisirenden Gebärmuttermittels darstellt.

Hierdurch werden natürlich auch die Indicationen für seine klinische Anwendung bestimmt.

Dieses Mittel ist während der Geburt nicht angebracht; aber nach der Geburt, in Fällen von Blutungen ex atonia uteri, bei Verzögerung der Involution nach der Geburt oder bei verschiedenen Meno- und Metrorrhagien u. s. w. ist es immer angebracht, Stypticin mit seinen tonisirenden Eigenschaften zu probiren und sind hier dem Anschein nach grosse Aussichten auf Erfolg vorhanden.

Hydrastinin.

Die Versuche mit Hydrastinin habe ich nur deswegen angestellt, um seine Wirkung, die ich schon früher am isolirten Uterus genau studirt habe, mit der Wirkung auf das Organ in vivo zu vergleichen.

Diese Vergleichung bestätigte die früheren Resultate und ergab nichts Neues.

Bei Hydrastininjection per venam (0,01—0,02 für ein Kaninchen von ungefähr 3000,0 g) erhielt ich vollkommen demonstrative Curven, welche auf den erregenden Einfluss dieses Mittels hinwiesen.

Ebensolche Resultate ergaben sich auch bei subcutaner Einspritzung (0,05).

Die Curven der subcutanen Einspritzungen ergeben ein Bild langgezogener Contractionen von tetanischem Typus, während die den intravenösen Injectionen entsprechenden Curven nur einen kurz andauernden, wenngleich äusserst scharfen Effect zeigen; diese Verschiedenheit aber hängt natürlich nur von dem Unterschied in der Schnelligkeit der Resorption in beiden Fällen ab.

Bezüglich der klinischen Anwendung des Hydrastinin kann man nur das wiederholen, was schon über Stypticin gesagt wurde.

Adrenalin.

Die Versuche mit Adrenalin, welches früher von mir genau studirt wurde, hatten, ebenso wie die Hydrastininversuche, den Zweck, eine Parallele zu ziehen zwischen den Resultaten, welche an dem aus dem Organismus herausgenommenen Uterus erhalten wurden, und denen am Organ in vivo.

Bekanntlich ist Adrenalin ein ausserordentlich stark wirkendes Mittel; um einen Effect zu erzielen, sind die minimalsten Dosen genügend.

Ich injicirte es per venam einem Kaninchen mittleren Gewichtes in Dosen von 0,00005—0,0004! Hierbei muss bemerkt werden, dass die Dosis 0,00005 vollkommen genügend war, um die erregende Wirkung des Adrenalin auf den Kaninchenuterus in ihrem ganzen Umfange zum Ausdruck zu bringen. Solche Dosen aber, wie z. B. 0,0004, erscheinen schon maximal; sie können, dank der dem Adrenalin eigenen, starken gefässverengenden Wirkung

eine äusserst starke und gefährliche Erhöhung des Blutdruckes hervorrufen. Ausserdem sind solche grosse Dosen auch vollkommen unzweckmässig, denn durch ihre Wirkung wird der Erfolg nicht nur geschwächt, sondern sie führen bisweilen einen entgegengesetzten, d. h. einen paralysirenden Erfolg herbei.

Adrenalin ruft immer eine äusserst stürmische Reaction hervor, welche natürlich besonders auffallend ist, wenn sich der Uterus vor der Einspritzung in vollkommener Ruhe befand. Die Contractionen treten äusserst schnell ein und erreichen sofort eine ungeheure Stärke. Die Acme der Contractionen ist nicht von langer Dauer, dafür vollzieht sich aber der Uebergang derselben zur Erschlaffung äusserst langsam, was sich durch eine bedeutende Verlängerung des absteigenden Curvenastes ausspricht.

Ich habe niemals beobachtet, dass Adrenalin, wenn es in den Grenzen der angegebenen Dosen gegeben wurde, wirkungslos gewesen wäre. Man darf nur nicht ausser Acht lassen, dass bei grösseren Dosen die Wirkung des Adrenalin schon nicht mehr charakteristisch ist.

Beim Studium des Adrenalin genügt es nicht, die Excursionen des Schreibhebels zu verfolgen; hier ist mehr als irgendwo die unmittelbare (einfache) Beobachtung des Uterus unumgänglich.

Hierbei zeigt sich, dass das Organ während der durch Adrenalin hervorgerufenen Contractionen plötzlich und scharf sein ganzes Aussehen verändert, ganz zu schweigen von der bedeutenden Verminderung seines Umfanges; es wird sofort ganz weiss, was natürlich von der starken Gefässverengung abhängt. Dies dauert jedoch nicht lange, einige Minuten, nicht länger.

Es muss bemerkt werden, dass diese Flüchtigkeit des gefässverengenden Effectes von mir nur deshalb wahrgenommen wurde, weil ich das Adrenalin auf intravenösem Wege anwendete, bei welchem die Wirkung aller Mittel überhaupt als rasch vorübergehend erscheint. Uebrigens beobachtete man bei den Versuchen am isolirten Uterus, wo man diesen Effect genau abmessen[1]) konnte, ebenfalls eine verhältnissmässig kurze Dauer desselben.

Nach dem plötzlichen Erbleichen nimmt der Uterus bald wieder seine normale Färbung an; wenn jedoch die Dosis gross war, so

1) Siehe meine Arbeit im Arch. f. Anatomie und Physiologie. Physiol. Abtheilung. 1904. Suppl. S. 379 u. 380.

erscheint die Färbung bedeutend intensiver als in der Norm (paralysirende, gefässerweiternde Wirkung).

Die örtliche Wirkung des Adrenalin ist verhältnissmässig nicht gross. Ich konnte z. B., wenn ich an den Uterushörnern gemachte Einschnitte mit einer Adrenalinlösung (1 : 10 000) salbte, keinen deutlichen blutstillenden Effect wahrnehmen.

Was das Wesentliche der Adrenalinwirkung angeht, so stellt sie dem Anschein nach nichts irgendwie Specifisches für den Uterus dar und hängt wahrscheinlich nur von den scharf ausgesprochenen gefässverengenden Eigenschaften dieses Mittels ab, wobei die Gefässe des Uterus nur an der Verengung des ganzen Gefässsystems theilnehmen.

Ob das Adrenalin die eigentliche Musculatur des Uterus beeinflusst, ist schwer zu sagen. Auf diese Weise ist Adrenalin, streng gesagt, kein Gebärmuttermittel; da es aber die angeführten Eigenschaften besitzt, kann es mit einer solchen Kraft wirken, welche den specifischen Gebärmuttermitteln kaum eigen ist.

Nach meinen Versuchen am isolirten Organ, welche für mich die äusserst energische und beständige Wirkung des Adrenalin auf den Uterus ausser Zweifel gesetzt haben, habe ich unter Anderem meine Meinung darüber ausgesprochen, ob eine klinische Prüfung des Mittels wünschenswerth ist[1]).

Jetzt halte ich es auf Grund einiger ergänzender Versuche am lebenden Thiere für unumgänglich, einige diesbezügliche Erklärungen abzugeben.

Wenn ich bei der früheren Meinung verbleibe, dass Adrenalin gründlich klinisch geprüft werden soll, so möchte ich dabei doch grosse Vorsicht bei der Anwendung dieses Mittels empfehlen.

Es ist zweifellos, dass die Indicationen für dessen Verordnung auf ein ziemlich enges Gebiet beschränkt werden müssen.

Bei Geburten ist Adrenalin als Verstärkungsmittel schwacher Wehen nicht angebracht, und zwar hinsichtlich seines tetanisirenden Einflusses auf die Uteruscontractionen und seiner höchst wahrscheinlich schädlichen Wirkung auf die Frucht.

Zur Förderung der Uterusinvolution nach der Geburt darf man es auch nicht empfehlen; zu diesem Zwecke sind andere, weniger starke Mittel bedeutend angebrachter.

1) Dieses Arch. Bd. 73. H. 2. Geburtsact am isolirten Uterus beobachtet. Adrenalin als ein Gebärmuttermittel.

Auch in Fällen verschiedener mässiger Blutungen sollte man seine Zuflucht nicht zu Adrenalin nehmen; man darf nicht vergessen, dass der diesem Mittel unzweifelhaft eigene blutstillende Effect nur durch eine starke Erhöhung des allgemeinen Blutdruckes erreicht wird, was natürlich nicht immer ungefährlich ist, besonders bei Vorhandensein von Herzschwäche.

Aber da, wo die Frau dem Verbluten nahe ist, wo alle anderen Mittel kraftlos sind, könnte Adrenalin per venam (oder subcutan) angewendet, sofort eine rasche blutstillende Wirkung herbeiführen. Wenigstens wird der thierische Uterus nach Anwendung des Adrenalin so entblutet, dass eine Blutung aus dem Organ in dieser Zeit vollkommen unmöglich erscheint.

Allerdings ist diese scharfe hämostatische Wirkung des Adrenalin nicht von langer Dauer, wie der Versuch zeigt.

Aber bei sehr starken, z. B. atonischen Blutungen, welche besonders in der Privatpraxis den Arzt manchmal zur Verzweiflung bringen können, oder dort, wo die Quelle der Blutung der umgebenden Verhältnisse wegen nicht schnell entdeckt oder beseitigt werden kann, wo die Tamponade und alle übrigen gewöhnlichen Mittel der ersten Hülfe kraftlos sind, und wo inzwischen jede weitere Minute ein verhängnissvolles Ende näher rückt — da ist es am Platze, sich der werthvollen Eigenschaften des Adrenalin zu erinnern.

In solchen Fällen ist es vor Allem wichtig, Zeit zu gewinnen, die Blutung zum Stillstand zu bringen, wenn auch nur auf eine kurze Zeit, in deren Verlauf man die Kranke in die Klinik transportiren kann oder die Kräfte der Patientin zu unterstützen, um andere Maassregeln ergreifen zu können.

In solchen äussersten Fällen muss Adrenalin unersetzlich und vollkommen zuverlässig sein; wird es hier in rationellen Dosen angewendet, muss es durch die äusserst starke Erhöhung des allgemeinen Tonus des Uterus und seiner Gefässe die Blutung aufhalten und auf diese Weise die Frau von einer andernfalls unumgänglichen Gefahr erretten.

Adrenalin, dieses medicamentum heroicum für den Uterus, das immer in der Handtasche des Geburtshelfer aufbewahrt, aber nur in den gefährlichsten Fällen — in extremis — herausgenommen werden sollte, kann man natürlich nur anwenden: 1. bei Abwesenheit von Contraindicationen seitens des Herzens; 2. in den minimalsten Dosen,

da die grösseren den ganz entgegengesetzten Effect ergeben können, und 3. nur intravenös oder höchstens subcutan.

Bebeerinum.

Dieses Präparat wird als ein den Uterus tonisirendes Mittel als Ersatz für Chinin empfohlen.

Ich prüfte seine Wirkung, indem ich einem Kaninchen mittlerer Grösse Bebeerinum muriat. in Dosen von 0,005—0,03 injicirte. (Die Dosirung ist nicht ganz genau, da das Präparat schwer löslich ist.)

Es wurden theils negative, theils positive Resultate erhalten.

Im Allgemeinen steht dieses Präparat dem Chinin in jeder Beziehung weit nach und kann es deshalb nicht ersetzen.

Physostigmin.

Dem Physostigmin wird unter Anderem die Fähigkeit zugeschrieben, die glatte Musculatur zu reizen.

Als Veranlassung zur Prüfung dieses Mittels diente der Umstand, dass ich dasselbe schon früher am isolirten Uterus studirt hatte, und obgleich es damals unbestimmte Resultate ergab, kam ich doch seiner Zeit durch Beurtheilung einiger Curven zu dem Schluss, dass sich der Uterus bei weitem nicht immer indifferent zu diesem Mittel verhält.

Als ich jetzt Physostigminum salicylicum per venam (0,001 bis 0,01!) anwendete, beobachtete ich wieder in einigen Fällen eine starke Einwirkung, welche ihrer Stärke nach nur an die Wirkung des Adrenalin erinnert.

Beim Studium des Physostigmineinflusses auf den Uterus ist nicht nur die Registration der Contractionen besonders erforderlich, sondern auch die einfache Beobachtung derselben. Die Sache ist die, dass dieses Mittel fibrilläre Zuckungen hervorruft, an welchen auch der Uterus activen Antheil nimmt, wovon man sich leicht ad oculos überzeugen kann.

Diese letzteren mit den Uteruscontractionen zu verwechseln, ist unmöglich. Die Zuckungen stellen sich als häufige, abgerissene, sehr schwache und kurzdauernde (eine Secunde) Bewegungen dar, welche ihrem Charakter nach mit den Uteruscontractionen absolut nichts gemein haben.

Bei unmittelbarer Beobachtung mit gleichzeitiger Registration

ist es nicht schwer, sich davon zu überzeugen, dass als Folge der Physostigminanwendung nicht nur die Zuckungen erscheinen, sondern auch echte, durchaus energische Uteruscontractionen, welche, was sehr wichtig ist, ihren normalen Typus beibehalten, d. h. sie haben fast niemals tetanischen Charakter.

Dieser Umstand unterscheidet Physostigmin von den anderen Mitteln und erscheint, vom klinischen Gesichtspunkte aus, als ein wichtiger Vorzug dieses Mittels (siehe auch Berberin).

Darum wäre die klinische, natürlich äusserst vorsichtige Prüfung des Physostigmin interessant, und zwar bei denselben Indicationen, welche weiter oben beziehentlich der Anwendung von Berberin angegeben wurden.

Coffeïnum.

Auch Coffeïn wurde von mir früher am isolirten Uterus studirt, wobei negative Resultate erhalten wurden.

Bei den Versuchen in vivo injicirte ich Coffeïnum natrio-salicylicum (0,005—0,06) per venam, wobei in den meisten Fällen der Effect auch ein negativer war.

Andererseits ergab Coffeïn in einigen Fällen eine vollkommen klare und starke Reaction.

Da es auf diese Weise unmöglich ist, eine vollkommen bestimmte Meinung bezüglich dieses Mittels auszusprechen, so erwähne ich es nur deswegen, weil diese Frage in der Literatur noch garnicht berührt worden ist, obgleich sie doch einer praktischen Bedeutung nicht entbehrt.

Strychnin.

In der Literatur kann man Hinweise darauf antreffen, dass Strychnin im Stande ist, die glatte Muskulatur zu reizen.

Von diesen Angaben ausgehend, versuchte ich dieses Mittel auf den Uterus anzuwenden, indem ich dasselbe in Dosen von 0,0002—0,005! per venam einspritzte.

Es wurde nur ein vollkommen negatives Resultat erhalten. Von minimalen Dosen beginnend und dieselben nach und nach erhöhend, konnte man schliesslich die dem Strychnin eigenen Krämpfe beobachten; auf die Uteruscontractionen aber zeigte das Mittel gar keinen Einfluss.

Extractum Sabinae[1]).

Die Meinung über die erregende Wirkung von Sabina auf den Uterus ist weniger auf wissenschaftliche Ergebnisse gegründet, als vielmehr auf den Empirismus der Volksmedicin.

Indem ich den Einfluss dieses Mittels prüfte, überzeugte ich mich, dass dasselbe keinen Einfluss zeigt, weder auf die Stärke, noch auf den Charakter der Uteruscontractionen.

Ich wendete dasselbe sowohl als Extr. spirit. spiss., durch physiologische Kochsalzlösung verdünnt, an, als auch als Oleum Sabinae und überzeugte mich, dass Sabina, welches der Tradition nach zu den Gebärmuttermitteln gezählt wird, in Wirklichkeit kein Anrecht darauf hat.

Extractum Gossipii.

Obgleich dieses Mittel schon lange bekannt ist, hat sich bis jetzt doch noch keine irgendwie bestimmte Meinung in der Literatur über dasselbe gebildet.

Ich probirte Gossipium in beiden Formen seiner Extracte (spiss. und fluid.).

Das Extr. spiss. löste ich zuerst in physiologischer Kochsalzlösung, bis man eine intensiv gefärbte Flüssigkeit erhielt, die filtrirt und dann subcutan in einer Quantität von 1,0—4,0 eingespritzt wurde.

Extr. fluid. wurde zuerst allein subcutan eingeführt, dann aber musste man es in Folge seiner schlechten Resorption ebenso verdünnen wie das Extr. spiss. und auf demselben Wege einführen (1,0—4,0).

Man erhielt folgende Resultate. Extr. fluid. erwies sich als ganz wirkungslos, Extr. spiss. aber ergab, wenn auch nicht immer, eine klare, positive Reaction.

Im Allgemeinen gehört Gossipium nicht zu den zuverlässigen Gebärmuttermitteln, doch kann man ihm die Fähigkeit, den Uterus zu reizen, nicht ganz absprechen.

---

1) Die Extracte sind im Allgemeinen in Folge ihrer unbeständigen Zusammensetzung für genaue Versuche natürlich weniger geeignet als andere, reinere Präparate. Sie passen nicht für Einspritzung per venam.

Extractum Hamamelidis virg. fluidum.

Extr. Hamamelidis wird erst seit verhältnissmässig kurzer Zeit als Gebärmuttermittel empfohlen und ist deshalb, experimentell wie klinisch, noch wenig studirt worden.

Wie die übrigen Extracte habe ich auch dieses gewöhnlich mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt angewendet, da die Extracta fluida im Allgemeinen schlecht resorbirt werden. Das aufgelöste (z. B. halb und halb) und filtrirte Extract wurde subcutan in Quantitäten von 1,0—5,0 eingeführt.

Die hierbei erhaltenen Resultate sprechen ziemlich überzeugend zu Gunsten der Hamamelis virgin.

Gewöhnlich trat einige Minuten nach der Einspritzung des Mittels eine deutliche und ziemlich andauernde Verstärkung der Uteruscontractionen ein, welche hierbei einen klar ausgesprochenen tetanischen Charakter annahmen.

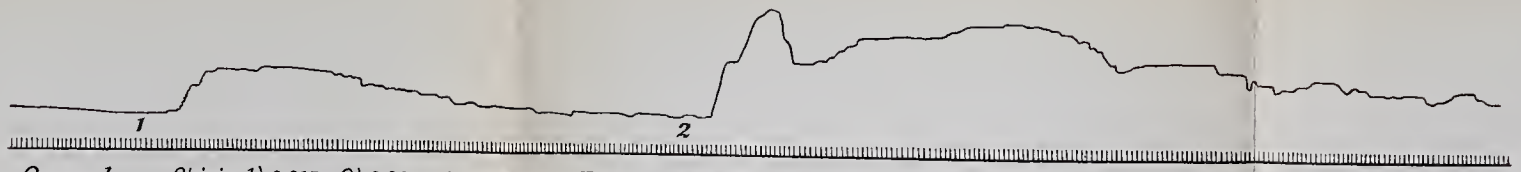
Dem Anschein nach kann die Hamamelis ihren Platz in der gynäkologischen Pharmakotherapie einnehmen; auf jeden Fall muss sie klinisch geprüft werden, und zwar unter denselben Bedingungen und bei denselben Indicationen wie die übrigen tonisirenden Gebärmuttermittel.

Zum Schluss halte ich es noch für meine Pflicht, Herrn Geheimrath Prof. Liebreich bestens zu danken für die gütige Erlaubniss, in seinem Laboratorium arbeiten zu dürfen.

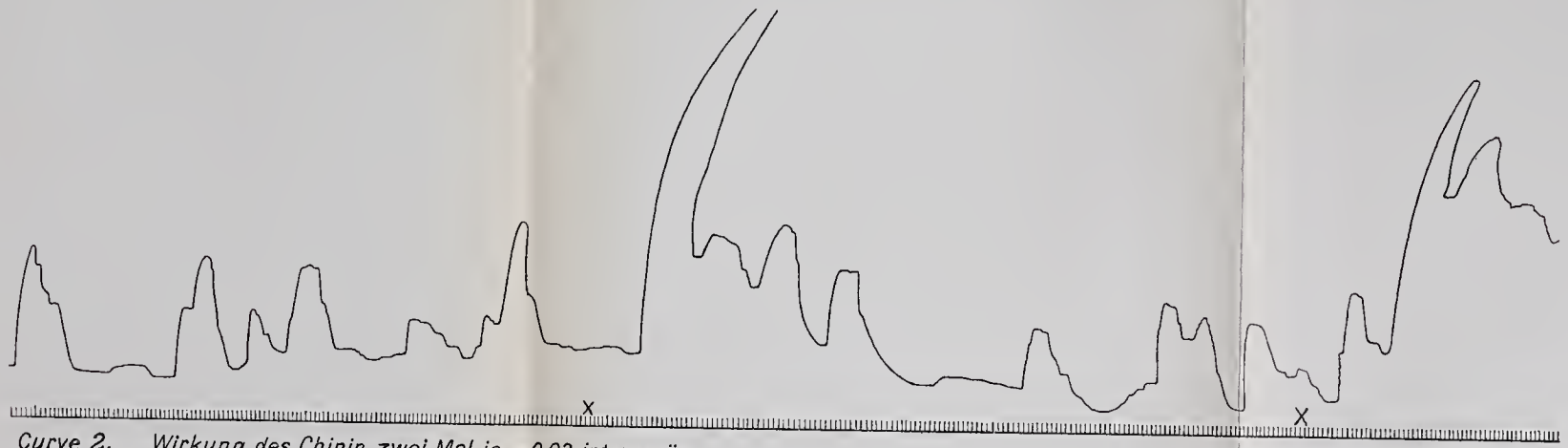
Ferner spreche ich Herrn Prof. Languard meinen herzlichsten Dank aus für seine werthvollen Anweisungen für die fortgesetzte Aufmerksamkeit und das Interesse an meiner Arbeit, sowie für die äusserst wesentliche Unterstützung beziehentlich des experimentellen Materials.

Herrn Doctor Maas danke ich bestens für die collegialische Mithülfe.

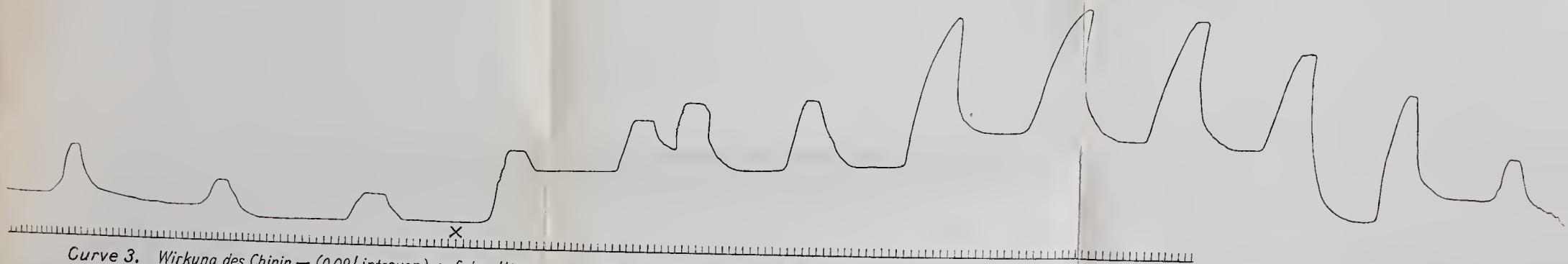
(Alles ½ nat. Grösse)



Curve 1. Chinin 1) 0,015; 2) 0,03 — intravenös. Tetanisierende Wirkung.

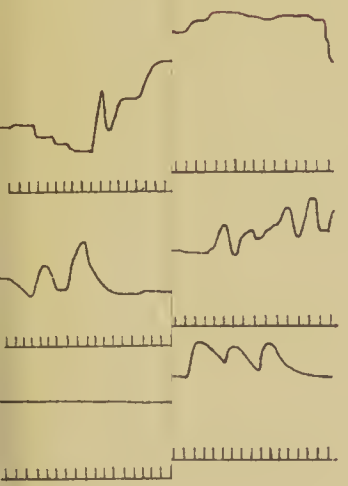


Curve 2. Wirkung des Chinin zwei Mal je — 0,03 intravenös.

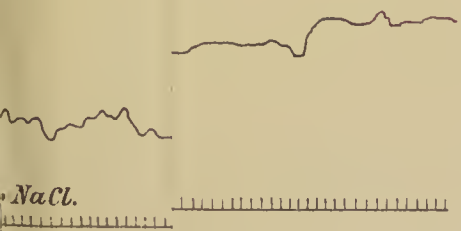


Curve 3. Wirkung des Chinin, — (0,09! intraven.) auf den Uterus post partum. Eine sehr lange dauernde Contraction mit großen secundären Wellen.

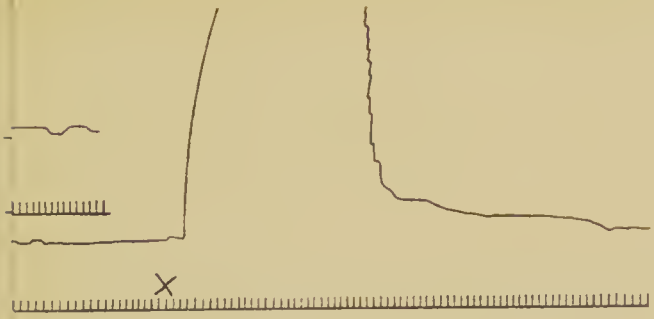
Tafel XI.



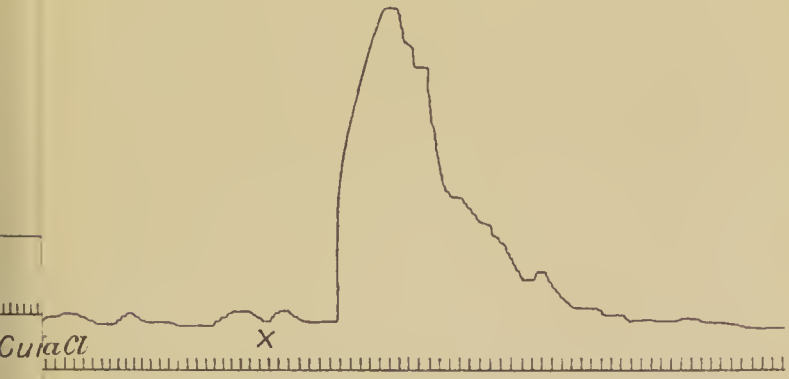
Curve 9.



NaCl.

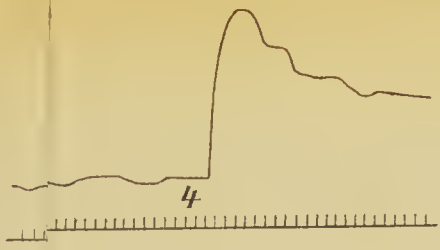


zwei Mal je 0,01 intravenös.)

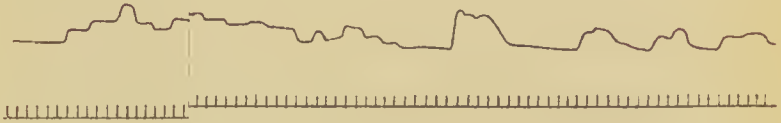


t. Wirkung des Adrenalin (0,00005 intraven.)
auf den Uterus post partum

den Uterus post partum.

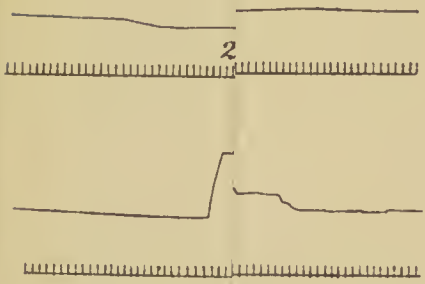


Cu avenös.)

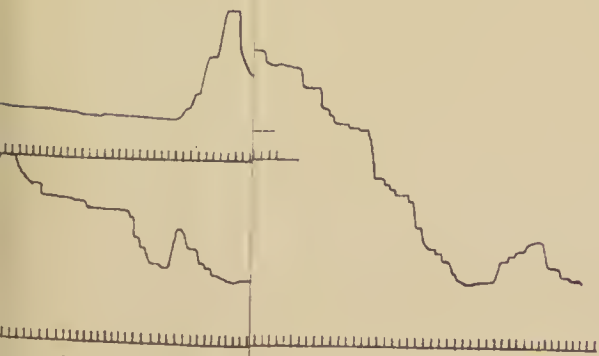


Curve 17. denselben Uterus,

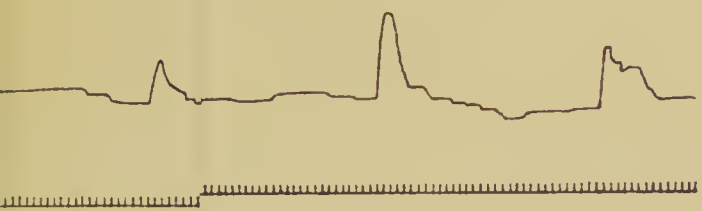
Curve 20.



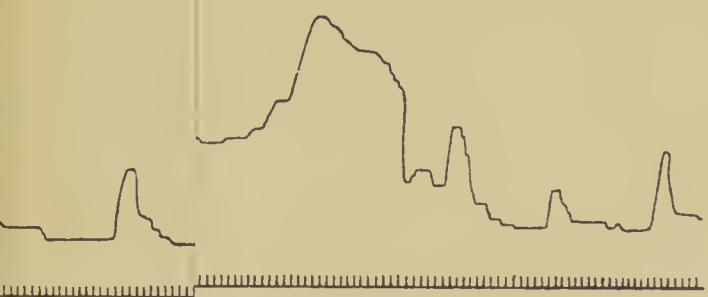
Curve 21.



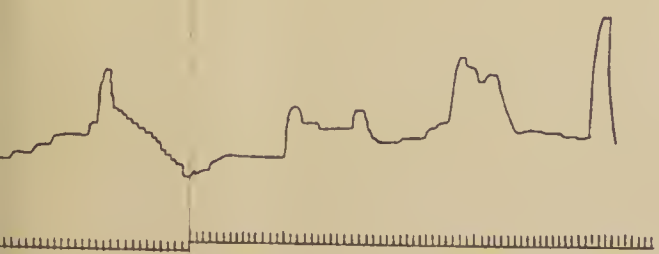
ve 22. Wirkung



urve 23. Ex



urve 24. Wir).



Curve 25.